



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº **4691**

BUENOS AIRES, **11** MAY 2017

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-264-15-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA, solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto CYRAMZA/RAMUCIRUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° 4691/17

que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto CYRAMZA para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 3) que en atención a que se trata de una nueva entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado y aprobado por expediente 1-47-3025-16-1 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 4) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 2) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 46911

toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto CYRAMZA/ RAMUCIRUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realiza/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN Nº **4691**

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA., a la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CYRAMZA y nombre genérico RAMUCIRUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA., con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 46911

forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los rótulos, prospectos e información para el paciente que obran a fojas 3351 a 3354, 3356 a 3359 y 3361 a 3364 para rótulos, desglosándose las fojas 3351 a 3354; fojas 3367 a 3392; 3401 a 3426 y 3435 a 3460 para prospectos, desglosándose las fojas 3367 a 3392; fojas 3393 a 3399, 3427 a 3433 y 3461 a 3467 para información para el paciente, desglosándose las fojas 3393 a 3399.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado mediante expediente 1-47-3025-16-1.

ARTICULO 6º.- Hágase saber a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

4 6 9 11

del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 7º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten

ARTÍCULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente Disposición será de 5 (CINCO) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 9º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, Anexo, rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-264-15-0

DISPOSICIÓN N°

4 6 9 1


Dr. CARLOS CHIAL
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº 58365

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: ELY LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CYRAMZA

Nombre Genérico (IFA/s): RAMUCIRUMAB

Entidad Molecular nueva: SI

Concentración: 100mg/10ml y 500mg/50ml

Fórmula farmacéutica: Solución inyectable para perfusión intravenosa.

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica
o porcentual**

El producto terminado se presenta en viales conteniendo:


Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

| Principio activo | Contenido | Unidad de medida |
|-------------------------------------|---|-------------------------|
| RAMUCIRUMAB | 10 | MG/ML |
| Excipientes | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| Glicina | 9.98 | mg |
| L-Histidina | 0.65 | mg |
| Monoclorhidrato de L- Hisitidina | 1.22 | mg |
| Polisorbato 80 | 0.10 | mg |
| Cloruro de Sodio | 4.38 | mg |
| Agua para Inyección | Csp 1 | ml |

**Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s
 Activos/s:** Biotecnológico

Envase Primario: vial tubular de vidrio tipo I con tapón elastomérico de clorobutilo.

Contenido por envase primario: vial tubular de vidrio tipo I con tapón elastomérico conteniendo 100mg/10ml (10mg/ml) y envase conteniendo 1 vial con 500 mg/50ml (10mg/ml).

Presentaciones: envase conteniendo 1 vial con 100mg/10ml (10mg/ml) en estuche individual y envase conteniendo 1 vial con 500 mg/50ml (10mg/ml) con estuche individual.

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Forma de conservación: Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2° a 8° C en el envase original protegido de la luz. No congelar ni agitar el vial.

Para el producto diluido en solución de cloruro de sodio al 0.9%, se ha demostrado estabilidad química y física durante un período de hasta 24 horas a una temperatura de 2° a 8°C o durante 4 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C. No congelar ni agitar el producto diluido.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA.

Vía/s de administración: Intravenosa.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: En combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina.

En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidina, para quienes el tratamiento en combinación paclitaxel no es apropiado.

En combinación con FOLFIRI (irinotecán, ácido fólico y 5-fluorouracilo) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorectal metastásico (metastatic colorectal cancer, mCRC por sus siglas en inglés)


Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

con progresión de la enfermedad durante o tras terapia previa con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina.

En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón con microcítico localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- ImClone Systems LLC 33 ImClone Drive Branchburg, NJ EUA. Producción del ingrediente farmacéutico activo.
- Eli Lilly and Company. Indiana, Indianapolis EEUU. Producción del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Eli Lilly Interamerica INC. Sucursal Argentina, Tronador 4890 piso 12 CABA.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de emisión del mismo. **11 MAY 2017**

Expediente N° 1-47-1110-264-15-0

DISPOSICIÓN N° **4691**


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



(Proyecto de Rótulo)
(Etiqueta)

46911

VL7669

Vial
Contenido neto: 10 mL

11 MAY 2017

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
100 mg/10 mL
(10 mg/mL)
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

Logo Lilly

Conservar en refrigeración (2°C a 8°C). **NO CONGELAR NI AGITAR.** Protéjase de la luz.
Descartar el vial que contenga algún resto sin usar.

Preparación: Solución concentrada para perfusión intravenosa. Debe diluirse antes de la administración. Ver inserto adjunto.

ARG: XX.XXX

Exp.: / Lote: / Elab.:

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



4 6 9 11

(Proyecto de Rótulo)
(Estuche)

Un vial
Contenido neto: 10 mL

VL7669

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
100 mg/10 mL
(10 mg/mL)
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Logo Lilly
Industria Estadounidense

Composición: Cada mL contiene: Ramucirumab 10 mg. Excipientes: Glicina 9,98 mg; L-Histidina 0,65 mg; Monoclorhidrato de L-Histidina 1,22 mg; Polisorbato 80 0,10 mg; Cloruro de sodio 4,38 mg; Agua para inyección c.s.p. 1 mL.

Almacenamiento: Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C en el envase original protegido de la luz. **NO CONGELAR NI AGITAR.** Conservar la perfusión diluida durante no más de 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o 4 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Descartar el vial que contenga algún resto sin usar.

Preparación: Calcular la dosis y el volumen requerido de CYRAMZA® necesarios para preparar la solución para perfusión. El vial contiene una concentración de 10 mg/mL de solución CYRAMZA®. Extraer el volumen requerido de CYRAMZA® y luego diluir sólo con cloruro de sodio inyectable al 0,9% en un envase para perfusión intravenosa hasta un volumen final de 250 mL. Invertir suavemente el envase para asegurar un mezclado adecuado. **NO CONGELAR NI AGITAR** la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones ni infundir junto con otros electrolitos o medicamentos.

Venta con Receta Médica

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Modo de Uso: Ver inserto adjunto.

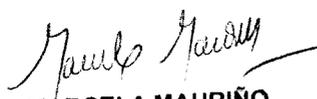
Posología: La que el médico indique. A juicio del facultativo. No exceder la dosis prescrita.

Fabricado por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, Indiana 46285 - EE.UU.

EXP. / LOTE / ELAB.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. XX.XXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

3353

(Proyecto de Rótulo)
(Etiqueta)

4 6 9 11

Vial
Contenido neto: 50 mL

VL7678

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
500 mg/50 mL
(10 mg/mL)
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

Logo Lilly

Conservar en refrigeración (2°C a 8°C). **NO CONGELAR NI AGITAR.** Protéjase de la luz.
Descartar el vial que contenga algún resto sin usar.

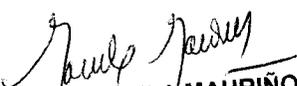
Preparación: Solución concentrada para perfusión intravenosa. Debe diluirse antes de la administración. Ver inserto adjunto.

ARG: XX.XXX

Exp.: / Lote: / Elab.:

CR


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

(Proyecto de Rótulo)
(Estuche)

Un vial
Contenido neto: 50 mL

VL7678

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
500 mg/50 mL
(10 mg/mL)
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

Logo Lilly

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

Composición: Cada mL contiene: Ramucirumab 10 mg. Excipientes: Glicina 9,98 mg; L-Histidina 0,65 mg; Monoclorhidrato de L-Histidina 1,22 mg; Polisorbato 80 0,10 mg; Cloruro de sodio 4,38 mg; Agua para inyección c.s.p. 1 mL.

Almacenamiento: Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C en el envase original protegido de la luz. **NO CONGELAR NI AGITAR.** Conservar la perfusión diluida durante no más de 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o 4 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Descartar el vial que contenga algún resto sin usar.

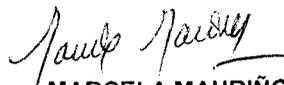
Preparación: Calcular la dosis y el volumen requerido de CYRAMZA® necesarios para preparar la solución para perfusión. El vial contiene una concentración de 10 mg/mL de solución CYRAMZA®. Extraer el volumen requerido de CYRAMZA® y luego diluir sólo con cloruro de sodio inyectable al 0,9% en un envase para perfusión intravenosa hasta un volumen final de 250 mL. Invertir suavemente el envase para asegurar un mezclado adecuado. **NO CONGELAR NI AGITAR** la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones ni infundir junto con otros electrolitos o medicamentos.

Venta con Receta Médica**Manténgase fuera del alcance de los niños.****Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Modo de Uso:** Ver inserto adjunto.**Posología:** La que el médico indique. A juicio del facultativo. No exceder la dosis prescrita.**Fabricado por:** Eli Lilly and Company, Indianápolis, Indiana 46285 - EE.UU.

EXP. / LOTE / ELAB.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. XX.XXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

4 6 9 III

3367

(Proyecto de Prospecto)

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
100 mg/10 mL
10 mg/mL
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
500 mg/50 mL
10 mg/mL
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense.

DESCRIPCIÓN

CYRAMZA® (ramucirumab) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que se une específicamente al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular. CYRAMZA® tiene un peso molecular aproximado de 147 kDa. CYRAMZA® se produce en células NS0 de mamíferos modificadas genéticamente. CYRAMZA® es una solución inyectable estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a ligeramente amarilla sin partículas visibles para perfusión intravenosa una vez diluida y preparada. CYRAMZA® se presenta en una concentración de 10 mg/mL en viales unidos de 100 mg (10 mL) o 500 mg (50 mL).

Marcela Mauriño
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mL de CYRAMZA® contiene:

- Ramucirumab..... 10 mg
- Glicina..... 9,98 mg
- L-Histidina..... 0,65 mg
- Monoclorhidrato de L-Histidina..... 1,22 mg
- Polisorbato 80..... 0,10 mg
- Cloruro de sodio..... 4,38 mg
- Agua para inyección..... c.s.p. 1 mL

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

L01XC21: Agentes antineoplásicos: Anticuerpos monoclonales.

INDICACIONES

CYRAMZA® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina .

CYRAMZA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidina, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es apropiado .

CYRAMZA® en combinación con FOLFIRI (irinotecán, ácido folínico y 5-fluorouracilo), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (metastatic colorectal cancer, mCRC, por sus

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CV

siglas en inglés) con progresión de la enfermedad durante o tras terapia previa con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina.

CYRAMZA® en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con ramucirumab se debe iniciar y estar bajo la supervisión de médicos con experiencia en oncología.

Posología

Cáncer gástrico y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (gastro-oesophageal junction, GEJ por sus siglas en inglés)

CYRAMZA® en combinación con paclitaxel

La dosis recomendada de ramucirumab es de 8 mg/kg los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días, antes de la perfusión de paclitaxel. La dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m² administrado por perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Antes de cada perfusión de paclitaxel se debe realizar un hemograma completo y bioquímica sanguínea al paciente para evaluar la función hepática. En la Tabla 1 se muestran los criterios que se deben cumplir antes de cada perfusión con paclitaxel.

Tabla 1: Criterios que se deben cumplir antes de cada administración de paclitaxel

| | Criterios |
|---|--|
| Neutrófilos | Día 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Días 8 y 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$ |
| Plaquetas | Día 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Días 8 y 15: $\geq 75 \times 10^9/l$ |
| Bilirrubina | $\leq 1,5$ veces el valor del límite superior de la normalidad (<i>upper limit of normal value, ULN</i>) |
| Aspartato aminotransferasa (AST) /Alanina aminotransferasa (ALT) | Sin metástasis hepática: ALT/AST ≤ 3 x ULN Con metástasis hepática: ALT/AST ≤ 5 x ULN |

CYRAMZA® como agente único

La dosis recomendada de ramucirumab como agente único es de 8 mg/kg cada 2 semanas.

Cáncer colorrectal

La dosis recomendada de ramucirumab es 8 mg/kg cada 2 semanas administrada por perfusión intravenosa antes de la administración de FOLFIRI. Antes de la quimioterapia, se debe realizar un hemograma completo al paciente. En la Tabla 2 se muestran los criterios que se deben cumplir antes de la administración de FOLFIRI.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

4 6 9 17

3369

Tabla 2: Criterios que se deben cumplir antes de la administración de FOLFIRI

| | Criterios |
|---|---|
| Neutrófilos | $\geq 1,5 \times 10^9/l$ |
| Plaquetas | $\geq 100 \times 10^9/l$ |
| Toxicidad gastrointestinal relacionada con la quimioterapia | \leq Grado 1 (criterios de terminología frecuente para reacciones adversas en cáncer del Instituto Nacional del Cáncer, <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [NCI CTCAE] por sus siglas en inglés) |

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

La dosis recomendada de ramucirumab es 10 mg/kg el día 1 de un ciclo de 21 días, antes de la perfusión de docetaxel. La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² administrada por perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días. Para pacientes de Asia Oriental, se debe considerar empezar con una dosis reducida de docetaxel de 60 mg/m² el día 1 de un ciclo de 21 días. Consultar la información de producto (ficha técnica) de docetaxel para consejos de dosificación específicos.

Duración del tratamiento

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

Medicación previa

Antes de la perfusión de ramucirumab, se recomienda administrar al paciente un antagonista de histamina H1 (p.ej. difenhidramina) como medicación previa. Si un paciente presenta reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2, debe recibir medicación previa en todas las perfusiones posteriores. Se debe administrar dexametasona (o equivalente) si un paciente presenta una segunda reacción relacionada con la perfusión (*infusion relates reactions*, IRR) de Grado 1 o 2; e luego, para las siguientes perfusiones se deben utilizar como medicación previa los siguientes medicamentos o equivalentes: un antagonista de histamina H1 intravenoso (por ejemplo difenhidramina clorhidrato), paracetamol y dexametasona.

Ver la información de producto de paclitaxel, de los componentes de FOLFIRI y de docetaxel según proceda, para sus requerimientos sobre medicación previa e información adicional.

Ajuste de dosis para ramucirumab

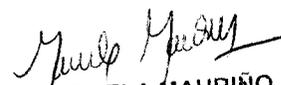
Reacciones relacionadas con la perfusión

Si el paciente experimenta una IRR de Grado 1 o 2, la velocidad de perfusión de ramucirumab se debe reducir en un 50% así como en todas las perfusiones posteriores. En caso de IRR de Grado 3 o 4, se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab de forma inmediata y permanente.

Hipertensión

Antes de cada administración de ramucirumab, se debe controlar y tratar la tensión arterial según indicación clínica correspondiente. En caso de hipertensión grave, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que se controle con medicación. En caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada de forma segura con antihipertensivos, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



Proteinuria

Durante el tratamiento con ramucirumab se debe controlar el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria en el paciente. Si los niveles de proteína en orina son $\geq 2+$ en una tira reactiva de orina, se debe recoger una muestra de orina de 24 horas. El tratamiento con ramucirumab debe interrumpirse temporalmente en caso de niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas. Una vez que los niveles de proteínas en orina se hayan restablecido a valores < 2 g/24 horas, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis reducida (ver Tabla 3). Si reaparecen niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas, se recomienda una segunda reducción de la dosis (ver Tabla 3).

Si el nivel de proteinuria es > 3 g/24 horas o existe síndrome nefrótico, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

Tabla 3: Reducciones de dosis de Ramucirumab debido a proteinuria

| Dosis de ramucirumab inicial: | Primera reducción de la dosis a: | Segunda reducción de la dosis a: |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 8 mg/kg | 6 mg/kg | 5 mg/kg |
| 10 mg/kg | 8 mg/kg | 6 mg/kg |

Cirugía programada o dificultad en la curación de heridas

Se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab temporalmente durante al menos 4 semanas previas a una cirugía programada. Si existen complicaciones en la curación de las heridas, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que la herida esté completamente curada.

El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir permanentemente en los casos de:

Enfermedad tromboembólica arterial grave. Perforaciones gastrointestinales.

Hemorragias graves: hemorragias Grado 3 o 4 según NCI CTCAE.

Desarrollo espontáneo de fístulas.

Ajuste de dosis de paclitaxel

Se deben aplicar reducciones de dosis de paclitaxel en función del grado de toxicidad del paciente. Para toxicidad hematológica Grado 4 según NCI CTCAE o toxicidad no hematológica relacionada con paclitaxel de Grado 3, se recomienda reducir la dosis de paclitaxel en 10 mg/m^2 para todos los ciclos posteriores. Si la toxicidad persiste o es recurrente, se recomienda realizar una segunda reducción adicional de la dosis de 10 mg/m^2 .

Ajuste de dosis de FOLFIRI

En el caso de toxicidades específicas, pueden aplicarse reducciones de dosis de los componentes individuales de FOLFIRI. Las modificaciones de las dosis de cada componente de FOLFIRI se deben aplicar de forma independiente y se muestran en la Tabla 4. La Tabla 5 muestra más información sobre retrasos de la administración o reducciones de dosis de los componentes de FOLFIRI para el siguiente ciclo basándose en el grado máximo de las reacciones adversas específicas.

Tabla 4: Reducciones de dosis de FOLFIRI

| Componente ^a de FOLFIRI | Nivel de dosis | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| | Dosis inicial | -1 | -2 | -3 |
| Irinotecán | 180 mg/m^2 | 150 mg/m^2 | 120 mg/m^2 | 100 mg/m^2 |
| 5-FU en bolo | 400 mg/m^2 | 200 mg/m^2 | 0 mg/m^2 | 0 mg/m^2 |
| 5-FU en perfusión | 2.400 mg/m^2 durante 46-48 horas | 2.000 mg/m^2 durante 46-48 horas | 1.600 mg/m^2 durante 46-48 horas | 1.200 mg/m^2 durante 46-48 horas |

^a5-FU = 5-fluorouracilo.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

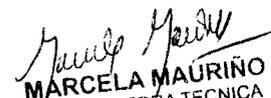

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Tabla 5: Modificaciones de la dosis de los componentes de FOLFIRI debido a RAMs (reacciones adversas a medicamentos) específicas

| RAM | Grado según NCI CTCAE | Modificación de la dosis el día 1 del ciclo siguiente tras la RAM | |
|-------------------------------|-----------------------|--|---|
| Diarrea | 2 | Si la diarrea se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU 1 nivel de dosis. En el caso de diarreas recurrentes de Grado 2, reducir 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis. | |
| | 3 | Si la diarrea se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis. | |
| | 4 | Si la diarrea se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis. Si la diarrea no se ha resuelto de Grado 4 a Grado ≤ 1 , posponer la administración de 5-FU e irinotecán durante un máximo de 28* días hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 | |
| Neutropenia o Trombocitopenia | | <u>Se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2</u> | <u>No se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2</u> |
| | 2 | No hay modificación de la dosis. | Reducción 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis. |
| | 3 | Reducción de 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis. | Posponer la administración de 5-FU e irinotecán durante un máximo de 28 días hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis. |
| | 4 | Reducción 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis. | Retrasar la administración de 5-FU e irinotecán durante un máximo de 28* días hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis. |
| Estomatitis/ Mucositis | 2 | Si la estomatitis/mucositis se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU 1 nivel de dosis. En el caso de estomatitis recurrente de Grado 2, reducir 5-FU 2 niveles de dosis. | |
| | 3 | Si la estomatitis/mucositis se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU 1 nivel de dosis. Si la mucositis/estomatitis de Grado 3 no se resuelve a Grado ≤ 1 , retrasar la administración de 5-FU durante un máximo de 28* días hasta resolución a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU 2 niveles de dosis. | |
| | 4 | Posponer la administración de 5-FU durante un máximo de 28* días hasta resolución a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU 2 niveles de dosis. | |
| Neutropenia febril | | <u>Se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2 y la fiebre desaparece</u> | <u>No se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2 y la fiebre desaparece</u> |
| | | Reducir 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis | Retrasar la administración de 5-FU e irinotecán durante un máximo de 28* días hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis. Valorar el uso de factor estimulante de colonias antes del siguiente ciclo. |

*El periodo de 28 días comienza el día 1 del ciclo siguiente a la RAM

Ajuste de dosis de docetaxel

Las reducciones de dosis de docetaxel se pueden aplicar basándose en el grado de toxicidad que ha presentado el paciente. El tratamiento con docetaxel se debe posponer hasta que la toxicidad se haya resuelto, en aquellos pacientes que durante el tratamiento presenten neutropenia febril, neutrófilos <500 células/mm³ durante más de 1 semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas u otras toxicidades Grado 3 o 4 no hematológicas. Se recomienda reducir la dosis de docetaxel en 10 mg/m² para el resto de ciclos. Se recomienda una segunda reducción en 15 mg/m² si las toxicidades persisten o son recurrentes. En este caso, los pacientes de Asia Oriental con una dosis de inicio de 60 mg/m² deben interrumpir el tratamiento con docetaxel.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos pivotaes no han mostrado suficiente evidencia de que los pacientes de 65 años o mayores tengan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas comparando con los pacientes menores de 65 años. No se recomienda reducción de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos con CYRAMZA® en pacientes con insuficiencia renal. Los datos clínicos sugieren que no se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o insuficiencia renal grave. No se recomienda reducir la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos con CYRAMZA® en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos clínicos indican que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos sobre la administración de ramucirumab en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda reducir la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CYRAMZA® en niños y adolescentes (<18 años). No se dispone de datos.

No existe una recomendación de uso específica para ramucirumab en la población pediátrica para la indicación de cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma gastroesofágico, adenocarcinoma de colon y recto y carcinoma de pulmón.

Forma de administración

Tras dilución, CYRAMZA® se administra en perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. No se debe administrar en bolo intravenoso o inyección rápida. Para alcanzar la duración de perfusión requerida de 60 minutos aproximadamente, la velocidad de perfusión máxima no debe exceder los 25 mg/minuto; en caso contrario la duración de la perfusión debe ser incrementada. Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos de reacciones relacionadas con la perfusión, así como se debe asegurar la disponibilidad de un equipo de reanimación adecuado.

INSTRUCCIONES DE DILUCION, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

No agitar el vial.

Preparar la solución para perfusión usando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la disolución preparada.

Cada vial es para un solo uso. Antes de la dilución se debe comprobar el contenido de los viales para detectar la posible existencia de partículas o cambios de color (el concentrado para solución para perfusión debe ser de transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo sin partículas visibles). Si se identifican partículas o alteraciones del color, el vial se debe descartar.

Calcular la dosis y el volumen de ramucirumab necesarios para preparar la solución para perfusión. Los viales contienen 100 mg o 500 mg en solución a 10 mg/ml de ramucirumab. Utilizar únicamente como diluyente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

En caso de uso de un envase precargado para perfusión intravenosa

Según el volumen de ramucirumab calculado, retirar el volumen correspondiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) del envase precargado de 250 ml para perfusión intravenosa.

El paso del volumen de ramucirumab calculado al envase para perfusión intravenosa se debe realizar asepticamente. El volumen total final del envase debe ser 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones o coperfundir con otros medicamentos o electrolitos.

En caso de uso de un envase vacío para perfusión intravenosa

El paso de volumen de ramucirumab calculado al envase para perfusión intravenosa vacío se debe realizar asepticamente. Añadir una cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al envase para alcanzar un volumen total de 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR. NO diluir con otras soluciones o coperfundir con otros medicamentos o electrolitos.

Los medicamentos de administración parenteral, se deben examinar visualmente antes de la administración para descartar la presencia de partículas. Si se identifican partículas, el vial se debe descartar.

Desechar cualquier porción de ramucirumab remanente en el vial dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos.

Administrar a través de una bomba de perfusión. Se debe utilizar una vía de perfusión separada con un filtro de entrada de baja unión a proteínas de 0,22 micrones para la perfusión y al finalizar la perfusión se debe lavar la vía con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa*.

Para pacientes con CPNM, ramucirumab está contraindicado donde haya cavitación del tumor o afectación tumoral de los grandes vasos sanguíneos.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Enfermedad tromboembólica arterial

En los ensayos clínicos se han notificado casos graves, ocasionalmente mortales, de Enfermedad Tromboembólica Arterial (*Arterial thromboembolic events*, ATEs) incluyendo infarto de miocardio, parada cardíaca, accidente cerebrovascular e isquemia cerebral. Ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en aquellos pacientes que presenten ATE grave.

Perforaciones gastrointestinales

Ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede aumentar el riesgo de perforaciones gastrointestinales. Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con ramucirumab. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en pacientes que presenten perforaciones gastrointestinales.

Hemorragia grave

Ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede aumentar el riesgo de hemorragia grave. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en aquellos pacientes que presenten hemorragia de Grado 3 o 4. En aquellos pacientes con enfermedades que predispongan al sangrado y en aquellos tratados con anticoagulantes u otros medicamentos que incrementan el riesgo hemorrágico se deben monitorizar los parámetros de hemograma y coagulación.

En pacientes con cáncer gástrico tratados con ramucirumab en combinación con paclitaxel y en pacientes con mCRC tratados con ramucirumab en combinación con FOLFIRI, se han notificado hemorragias gastrointestinales graves incluyendo casos mortales.

Hemorragia pulmonar en CPNM

Los pacientes con histología escamosa tienen un riesgo mayor de desarrollar hemorragia pulmonar grave, sin embargo, en el estudio REVEL en pacientes tratados con ramucirumab con histología escamosa, no se observó un exceso de hemorragia pulmonar Grado 5. En los ensayos clínicos se excluyeron aquellos pacientes con CPNM con hemorragia pulmonar reciente (>2,5 ml o sangre roja brillante) así como pacientes con evidencia basal de cavitación tumoral, independientemente de la histología, o aquellos con evidencia de invasión tumoral o confinamiento de grandes vasos sanguíneos. Los pacientes que recibieron cualquier tipo de tratamiento anticoagulante y/o tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o agentes antiplaquetarios fueron excluidos del ensayo clínico REVEL en CPNM. Se permitió el uso de Aspirina a dosis de hasta 325 mg/día s).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en ensayos clínicos con ramucirumab. La mayoría de los casos ocurrieron durante o tras una primera o segunda perfusión de ramucirumab. Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos o síntomas de hipersensibilidad. Estos incluyeron temblores, espasmos/dolor de espalda, dolor y/u opresión torácica, escalofríos, rubor, disnea, sibilancias, hipoxia y parestesias. En casos graves, estos incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular e hipotensión. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma inmediata y permanente en pacientes que presenten IRR de Grado 3 o 4.

Hipertensión

Se notificó un aumento en la incidencia de casos de hipertensión grave en pacientes que recibieron ramucirumab comparado con placebo. En la mayoría de los casos, la hipertensión se manejó utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar. Los pacientes con hipertensión no controlada fueron excluidos de los ensayos: no se debe comenzar el tratamiento con ramucirumab en estos pacientes hasta que la hipertensión preexistente se controle. La tensión arterial se debe monitorizar en los pacientes tratados con ramucirumab. En caso de hipertensión grave, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que se controle con medicación. En caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con antihipertensivos, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

Dificultad en la curación de heridas

El impacto de ramucirumab no se ha evaluado en pacientes con heridas no curadas o graves. En un ensayo llevado a cabo en animales, ramucirumab no dificultó la curación de heridas. Sin embargo, dado que ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede potencialmente afectar de forma negativa a la curación de heridas, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir durante al menos las 4 semanas previas a una cirugía programada. La decisión de reanudar el tratamiento con ramucirumab tras la intervención quirúrgica debe basarse en el juicio clínico para lograr una adecuada curación de la herida.

Si durante el tratamiento un paciente desarrolla complicaciones en la curación de heridas, ramucirumab se debe interrumpir hasta que la herida esté completamente curada.

Insuficiencia hepática

Ramucirumab se debe utilizar con precaución en pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh B o C), cirrosis con encefalopatía hepática, ascitis debida a la cirrosis clínicamente significativa o síndrome hepatorenal. En estos pacientes, ramucirumab se debe utilizar únicamente si se considera que el beneficio potencial del tratamiento, supera el riesgo potencial de progresión a fallo hepático.

Fístulas

Los pacientes tratados con CYRAMZA® pueden presentar un riesgo mayor de desarrollar fístulas. Se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab en pacientes que desarrollan una fístula.

Proteinuria

En pacientes que recibieron ramucirumab se notificó un aumento en la incidencia de proteinuria comparado con los que recibieron placebo. Durante el tratamiento con ramucirumab, se debe controlar el desarrollo o empeoramiento de



la proteinuria en el paciente. Si los niveles de proteína en orina son $\geq 2+$ en una tira reactiva de orina, se debe recoger una muestra de orina de 24 horas. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente en caso de niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas. Una vez que los niveles de proteínas en orina se hayan restablecido a valores < 2 g/24 horas, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si reaparecen niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas, se recomienda una segunda reducción de la dosis. Si el nivel de proteinuria es > 3 g/24 horas o existe síndrome nefrótico, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

Estomatitis

Se notificó un aumento de la incidencia de estomatitis en pacientes que recibieron ramucirumab en combinación con quimioterapia comparado con pacientes tratados con placebo más quimioterapia. Si la estomatitis aparece, el tratamiento sintomático se debe instaurar lo antes posible.

Insuficiencia renal

Los datos de seguridad disponibles para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15 a 29 ml/min) tratados con ramucirumab son limitados.

Dietas restrictivas en sodio

Cada vial de 10 ml contiene aproximadamente 17 mg de sodio y cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 85 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas restrictivas en sodio.

Pacientes de edad avanzada con CPNM

Se ha observado una tendencia a menor eficacia conforme aumenta la edad del paciente que recibe ramucirumab más docetaxel para el tratamiento de CPNM avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

Antes del comienzo de tratamiento en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar cuidadosamente las comorbilidades, el estado funcional (*performance status*, *PS por sus siglas en inglés*) y la potencial tolerabilidad a la quimioterapia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones farmacológicas entre ramucirumab y paclitaxel. La farmacocinética de paclitaxel no se vio afectada cuando se administró de forma conjunta con ramucirumab y la farmacocinética de ramucirumab no se vio afectada cuando se administró de forma conjunta con paclitaxel. La farmacocinética de irinotecán y la de su metabolito activo, SN-38, no se vieron afectadas cuando se administró junto con ramucirumab. La farmacocinética de docetaxel no se vio afectada cuando se administró junto con ramucirumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo durante el tratamiento con CYRAMZA® y deben ser informadas del daño potencial al embarazo y al feto. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta los 3 meses posteriores a la última dosis del tratamiento con ramucirumab.

Embarazo

No existen datos del uso de ramucirumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. La angiogénesis es crítica durante el mantenimiento del embarazo y el desarrollo fetal, por lo que la inhibición de la angiogénesis tras la administración de ramucirumab puede provocar efectos adversos sobre el embarazo, incluyendo al feto. Solo se debe utilizar CYRAMZA® si el beneficio potencial a la madre justifica el riesgo potencial durante el embarazo. Si la paciente llega a quedarse embarazada durante el tratamiento con ramucirumab, se le debe informar del riesgo potencial de mantener el embarazo y del riesgo para el feto. No se recomienda CYRAMZA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si ramucirumab se excreta en la leche materna. Se espera que la excreción en la leche y la absorción oral sean bajas. Dado que no se puede excluir el riesgo en lactantes, la lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con CYRAMZA® y durante al menos 3 meses tras la última dosis.

Fertilidad

No existen datos del efecto de ramucirumab sobre la fertilidad humana. Según estudios en animales, se considera probable que la fertilidad en mujeres se pueda ver comprometida durante el tratamiento con ramucirumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de CYRAMZA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente sufre síntomas que afectan su capacidad de reacción o su habilidad para concentrarse, se recomienda que no conduzca o utilice máquinas hasta que los efectos disminuyan.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas al tratamiento con ramucirumab (como agente único o en combinación con quimioterapia citotóxica) fueron:

- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia gastrointestinal grave
- Enfermedad tromboembólica arterial

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con ramucirumab son: neutropenia, fatiga/astenia, leucopenia, epistaxis, diarrea y estomatitis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas en pacientes con cáncer gástrico avanzado, mCRC o CPNM se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA según su frecuencia y grado de intensidad. La siguiente convención es la utilizada para clasificar su frecuencia:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.

Cáncer gástrico

Ramucirumab en combinación con paclitaxel

La siguiente tabla muestra la frecuencia y gravedad de las RAMs basándose en los resultados obtenidos del estudio RAINBOW, ensayo clínico en fase 3 en pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado aleatorizados al tratamiento con ramucirumab en combinación con paclitaxel o placebo más paclitaxel.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Tabla 6: RAMs notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab en el estudio RAINBOW

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | RAM | CYRAMZA® más paclitaxel (N=327) | | Placebo más paclitaxel (N=329) | |
|--|----------------|---|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | | | Todos los grados de toxicidad (%) | Toxicidad Grado ≥ 3 (%) | Todos los grados de toxicidad (%) | Toxicidad Grado ≥ 3 (%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Neutropenia | 54,4 | 40,7 | 31,0 | 18,8 |
| | Muy frecuentes | Leucopenia | 33,9 | 17,4 | 21,0 | 6,7 |
| | Muy frecuentes | Trombocitopenia | 13,1 | 1,5 | 6,1 | 1,8 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Hipoalbuminemia | 11,0 | 1,2 | 4,9 | 0,9 |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | Hipertensión ^a | 25,1 | 14,7 | 5,8 | 2,7 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuentes | Epistaxis | 30,6 | 0,0 | 7,0 | 0,0 |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Casos de hemorragia gastrointestinal ^b | 10,1 | 3,7 | 6,1 | 1,5 |
| | Muy frecuentes | Estomatitis | 19,6 | 0,6 | 7,3 | 0,6 |
| | Muy frecuentes | Diarrea | 32,4 | 3,7 | 23,1 | 1,5 |
| Trastornos renales y urinarios | Muy frecuentes | Proteinuria | 16,8 | 1,2 | 6,1 | 0,0 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy frecuentes | Fatiga/Astenia | 56,9 | 11,9 | 43,8 | 5,5 |
| | Muy frecuentes | Edema periférico | 25,1 | 1,5 | 13,7 | 0,6 |

^aIncluye miocardiopatía hipertensiva.

^bLos términos según MedDRA son hemorragia anal, diarrea hemorrágica, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, rectorragia, hemorragia hemorroidal, síndrome de Mallory-Weiss, melenas, hemorragia esofágica, hemorragia rectal y hemorragia digestiva alta.

Las RAMs clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab más paclitaxel en el estudio RAINBOW fueron perforación gastrointestinal (1,2% ramucirumab más paclitaxel frente a 0,3 % placebo más paclitaxel) y sepsis (3,1% ramucirumab más paclitaxel frente a 1,8% de placebo más paclitaxel).

Ramucirumab como agente único

La siguiente tabla muestra la frecuencia y gravedad de las RAMs basándose en los resultados obtenidos en el estudio REGARD, un ensayo clínico en fase 3 en pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado aleatorizados al tratamiento con ramucirumab en monoterapia más el mejor tratamiento de soporte (*Best Supportive Care*, BSC) o placebo más BSC.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Tabla 7: RAMs notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab en el ensayo REGARD

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | RAM ^{a,b} | CYRAMZA® (N=236) | | Placebo (N=115) | |
|--|----------------|------------------------------|--|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| | | | Todos los grados ^c de toxicidad (%) | Toxicidad Grado 3-4 (%) | Todos los grados de toxicidad (%) | Toxicidad Grado 3-4 (%) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Hipopotasemia ^d | 5,9 | 2,1 | 5,2 | 0,9 |
| | Frecuentes | Hiponatremia | 5,5 | 3,4 | 1,7 | 0,9 |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Cefalea | 9,3 | 0 | 3,5 | 0 |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | Hipertensión ^e | 16,1 | 7,6 | 7,8 | 2,6 |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Dolor abdominal ^f | 28,8 | 5,9 | 27,8 | 2,6 |
| | Muy frecuentes | Diarrea | 14,4 | 0,8 | 8,7 | 1,7 |

^aTérmino según MedDRA (Versión 15.0)

^bNo se produjeron RAMs de Grado 5 con CYRAMZA®. Se produjo una RA Grado 4 de hipopotasemia y otra de hiponatremia.

^cSegún los Criterios NCI CTCAE (Versión 4.0) para cada Grado de toxicidad.

^dLos términos según MedDRA son: descenso de los niveles de potasio en sangre e hipopotasemia.

^eLos términos según MedDRA son: aumento de la tensión arterial e hipertensión.

^fLos términos según MedDRA son: dolor abdominal, dolor en abdomen inferior, dolor en abdomen superior y dolor hepático.

Las RAMs clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab en el estudio REGARD fueron: neutropenia, enfermedad tromboembólica arterial, obstrucción intestinal, epistaxis y exantema.

Las reacciones clínicamente relevantes (incluyendo las de Grado ≥ 3) asociadas a terapia antiangiogénica y observadas en pacientes tratados con ramucirumab durante los ensayos clínicos fueron: perforación gastrointestinal, reacciones relacionadas con la perfusión y proteinuria.

Cáncer colorrectal

Ramucirumab en combinación con FOLFIRI

La siguiente tabla muestra la frecuencia y gravedad de las RAMs basadas en los resultados de RAISE, un estudio en fase 3 en pacientes adultos con mCRC aleatorizados al tratamiento con ramucirumab más FOLFIRI o placebo más FOLFIRI.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CH

Tabla 8: RAMs notificadas en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con ramucirumab en el ensayo RAISE

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | RAM | CYRAMZA® más FOLFIRI (N=529) | | Placebo más FOLFIRI (N=528) | |
|--|----------------|--|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | | | Todos los grados de toxicidad (%) | Toxicidad Grado ≥ 3 (%) | Todos los grados de toxicidad (%) | Toxicidad Grado ≥ 3 (%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Neutropenia | 58,8 | 38,4 | 45,6 | 23,3 |
| | Muy frecuentes | Trombocitopenia | 28,4 | 3,0 | 13,6 | 0,8 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Hipoalbuminemia | 5,9 | 1,1 | 1,9 | 0,0 |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | Hipertensión | 26,1 | 11,2 | 8,5 | 2,8 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuentes | Epistaxis | 33,5 | 0,0 | 15,0 | 0,0 |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Casos de hemorragia gastrointestinal | 12,3 | 1,9 | 6,8 | 1,1 |
| | Muy frecuentes | Estomatitis | 30,8 | 3,8 | 20,8 | 2,3 |
| Trastornos renales y urinarios | Muy frecuentes | Proteinuria ^a | 17,0 | 3,0 | 4,5 | 0,2 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | 12,9 | 1,1 | 5,5 | 0,4 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy frecuentes | Edema periférico | 20,4 | 0,2 | 9,1 | 0,0 |

^aIncluye casos de síndrome nefrótico.

Las RAMs clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab más FOLFIRI en el estudio RAISE fueron: perforación gastrointestinal (1,7 % ramucirumab más FOLFIRI frente a 0,6 % para placebo más FOLFIRI).

En el estudio RAISE, en pacientes con mCRC tratados con ramucirumab más FOLFIRI, la RAM más frecuente ($\geq 1\%$) que llevó a la interrupción de ramucirumab fue proteinuria (1,5%). Las RAMs más frecuentes ($\geq 1\%$) que llevaron a la interrupción de uno o más componentes de FOLFIRI fueron: neutropenia (12,5%), trombocitopenia (4,2%), diarrea (2,3%) y estomatitis (2,3%). El componente de FOLFIRI interrumpido de forma más frecuente fue 5-FU en bolo.

CPNM

Ramucirumab en combinación con docetaxel

La siguiente tabla muestra la frecuencia y gravedad de las RAMs basándose en los resultados de REVEL, un estudio fase 3 en pacientes adultos con CPNM aleatorizados a tratamiento con ramucirumab en combinación con docetaxel o placebo más docetaxel.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Tabla 9: RAMs notificadas en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con ramucirumab en el ensayo REVEL

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | RAM | CYRAMZA® más docetaxel (N=627) | | Placebo más docetaxel (N=618) | |
|--|----------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| | | | Todos los grados de toxicidad (%) | Toxicidad Grado 3-4 (%) | Todos los grados de toxicidad (%) | Toxicidad Grado 3-4 (%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Neutropenia febril | 15,9 | 15,9 | 10,0 | 10,0 |
| | Muy frecuentes | Neutropenia | 55,0 | 48,8 | 46,0 | 39,8 |
| | Muy frecuentes | Trombocitopenia | 13,4 | 2,9 | 5,2 | 0,6 |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | Hipertensión | 10,8 | 5,6 | 4,9 | 2,1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuentes | Epistaxis | 18,5 | 0,3 | 6,5 | 0,2 |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Estomatitis | 23,3 | 4,3 | 12,9 | 1,6 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy frecuentes | Fatiga/Astenia | 54,7 | 14,0 | 50,0 | 10,5 |
| | Muy frecuentes | Inflamación de la mucosa | 16,1 | 2,9 | 7,0 | 0,5 |
| | Muy frecuentes | Edema periférico | 16,3 | 0 | 8,6 | 0,3 |

Las RAMs clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab más docetaxel en el estudio REVEL, fueron hiponatremia (4,8 % ramucirumab más docetaxel frente a 2,4% para placebo más docetaxel), proteinuria (3,3 % ramucirumab más docetaxel frente a 0,8 % placebo más docetaxel) y perforación gastrointestinal (1 % ramucirumab más docetaxel frente a 0,3 % placebo más docetaxel).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

INCOMPATIBILIDADES

CYRAMZA® no debe administrarse o mezclarse con soluciones de dextrosa.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección *Instrucciones de Dilución, Manipulación y Eliminación*.

SOBREDOSIS

No existen datos de sobredosis en humanos. En un estudio fase 1, se administró CYRAMZA® hasta 10 mg/kg cada dos semanas sin alcanzar la dosis máxima tolerada. En caso de sobredosis, se debe utilizar un tratamiento sintomático.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El Receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) es el mediador clave de la angiogénesis inducida por el VEGF. Ramucirumab es un anticuerpo humano dirigido a receptores que se une específicamente al Receptor 2 del VEGF bloqueando la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Como resultado, ramucirumab inhibe la activación ligando-dependiente del Receptor 2 de VEGF y sus componentes posteriores de la cascada de señalización, incluyendo las proteínas quinasas activadas por mitógeno p44/p42, la proliferación ligando inducida y la migración de las células endoteliales humanas.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer gástrico:

RAINBOW

RAINBOW es un ensayo clínico global, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel, llevado a cabo en 665 pacientes con cáncer localmente recurrente e irreseccable o cáncer gástrico metastásico (incluyendo adenocarcinoma de GEJ) tras quimioterapia con platino y fluoropirimidina, con o sin antraciclinas. La variable primaria fue supervivencia global (*overall survival*, OS) y las variables secundarias incluyeron supervivencia libre de progresión (*progression-free survival*, PFS) y la tasa de respuesta global (*overall response rate*, ORR). Se requería que los pacientes hubiesen presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento en primera línea o dentro de los 4 meses tras la última dosis del mismo y tuvieran ECOG PS 0-1. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en un ratio 1:1 para recibir CYRAMZA® más paclitaxel (n= 330) o placebo más paclitaxel (n= 335). La aleatorización se estratificó por región geográfica, tiempo a la progresión desde el comienzo del tratamiento en primera línea (< 6 meses frente ≥6 meses) y cuantificación de la enfermedad. Tanto CYRAMZA® 8mg/kg como placebo, fueron administrados por perfusión intravenosa cada 2 semanas (los días 1 y 15) de un ciclo de 28 días.

Paclitaxel 80 mg/ m² se administró por perfusión intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mayoría (75%) de los pacientes aleatorizados en el estudio, recibieron previamente una terapia combinada de platino y fluoropirimidina sin antraciclina. El resto (25%), recibieron previamente una terapia combinada de platino y fluoropirimidina con antraciclina. Dos tercios de los pacientes mostraron progresión de la enfermedad, cuando aún se encontraban en tratamiento de primera línea (66,8%). Las características basales demográficas y de la enfermedad estaban globalmente balanceadas entre los brazos del estudio: la mediana de edad fue 61 años; 71% de pacientes eran hombres; 61% eran caucásicos, 35% asiáticos; ECOG PS fue 0 para el 39% de los pacientes, 1 para el 61%; 81% de los pacientes tenía enfermedad cuantificable y el 79% presentaba cáncer gástrico, 21% presentaba adenocarcinoma de GEJ. La mayoría de los pacientes (76%) había presentado progresión de la enfermedad durante los 6 meses desde el comienzo del tratamiento en primera línea. Para los pacientes tratados con CYRAMZA® más paclitaxel, la mediana de la duración del tratamiento fue de 19 semanas y para pacientes tratados con placebo más paclitaxel, la mediana de duración del tratamiento fue de 12 semanas. La mediana de la intensidad de dosis relativa de CYRAMZA® fue 98,6% y de placebo fue 99,6%. La mediana de la intensidad de dosis relativa de paclitaxel fue 87,7% en el brazo de CYRAMZA® más paclitaxel y 93,2% en el brazo de placebo más paclitaxel. Un porcentaje parecido de pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas: 12% de los pacientes tratados con CYRAMZA® más paclitaxel comparado con el 11% de pacientes tratados con placebo más paclitaxel. En el 47,9% de los pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel se administró un tratamiento anticanceroso sistémico tras la interrupción del tratamiento, frente al 46,0% de los pacientes que recibieron placebo más paclitaxel.

La supervivencia global fue mejorada de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel comparado con aquellos que recibieron placebo más paclitaxel (*Hazard Ratio*, HR 0,807; IC 95%: 0,678 a 0,962; p=0,0169). Hubo un aumento de la mediana de supervivencia de 2,3 meses a favor del brazo de tratamiento de CYRAMZA® más paclitaxel: 9,63 meses en el brazo de CYRAMZA® más paclitaxel y 7,36 meses en el brazo de placebo más paclitaxel. La supervivencia libre de progresión mejoró de forma estadísticamente significativa para los pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel comparada con aquellos que recibieron placebo más paclitaxel (HR 0,635; IC 95% 0,536 a 0,752; p<0,0001). Hubo un aumento en la mediana de PFS de 1,5



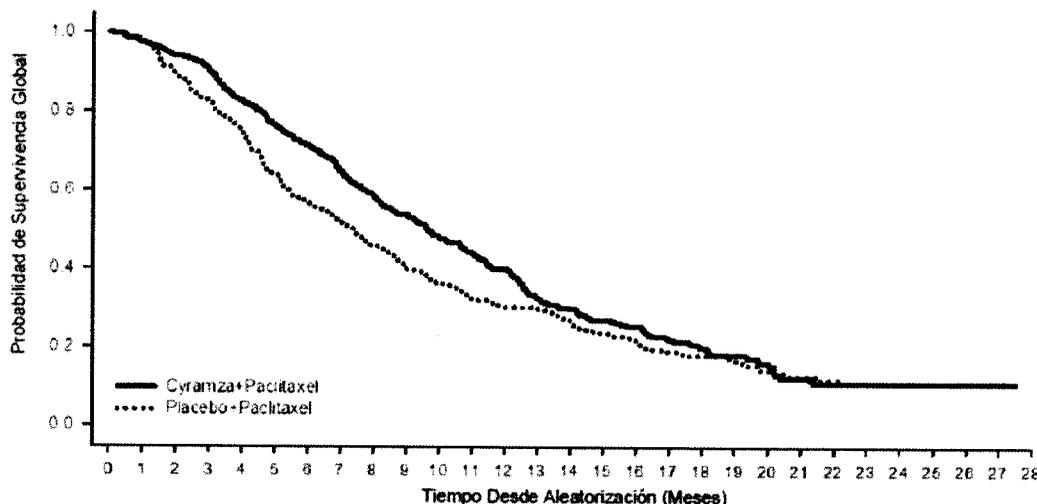
meses a favor del brazo de tratamiento de CYRAMZA®: 4,4 meses en el brazo de CYRAMZA® más paclitaxel y 2,9 meses en el brazo de placebo más paclitaxel. La tasa de respuesta objetiva [ORR (respuesta completa (RC) + respuesta parcial (RP))] mejoró de forma significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel comparado con aquellos que recibieron placebo más paclitaxel (Odds ratio 2,140; IC 95%: 1,499 a 3,160; p=0,0001). El ORR en el brazo de CYRAMZA® más paclitaxel fue de 27,9% y 16,1% en el brazo de placebo más paclitaxel. En subgrupos predefinidos según edad, sexo, raza se observaron mejoras de forma consistente en OS y PFS así como en la mayoría de otros subgrupos predefinidos. Los datos de eficacia se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Resumen de los datos de eficacia- población por Intención de Tratar (ITT)

| | CYRAMZA® más paclitaxel N=330 | Placebo más paclitaxel N=335 |
|---|----------------------------------|---------------------------------|
| Supervivencia global, meses | | |
| Mediana (IC 95%) | 9,6 (8,5, 10,8) | 7,4 (6,3, 8,4) |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,807 (0,678, 0,962) | |
| Valor de p estratificado (Log-rank) | 0,0169 | |
| Supervivencia Libre de Progresión, meses | | |
| Mediana (IC 95%) | 4,4 (4,2, 5,3) | 2,9 (2,8, 3,0) |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,635 (0,536, 0,752) | |
| Valor de p estratificado (Log-rank) | <0,0001 | |
| Tasa de respuesta objetiva (RC +RP) | | |
| Valor de la tasa en porcentaje (IC 95%) | 27,9 (23,3, 33,0) | 16,1 (12,6, 20,4) |
| Odd ratio | 2,140 (1,449, 3,160) | |
| Valor de p estratificado (CMH) | 0,0001 | |

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza, RC= respuesta completa, RP= respuesta parcial, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

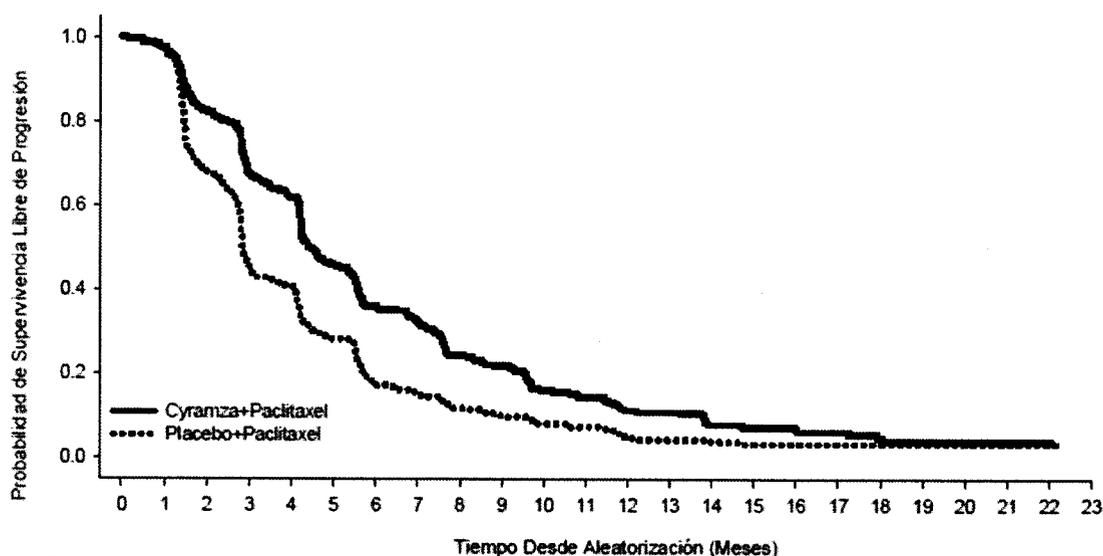
Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de CYRAMZA® más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel en RAINBOW



Número en Riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Cyramza+Paclitaxel: | 330 | 306 | 267 | 228 | 185 | 148 | 116 | 78 | 60 | 41 | 24 | 13 | 6 | 1 | 0 |
| Placebo+Paclitaxel: | 336 | 294 | 241 | 180 | 143 | 109 | 81 | 64 | 47 | 30 | 22 | 13 | 5 | 2 | 0 |

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de CYRAMZA® más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel en RAINBOW



Número en Riesgo

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Cyramza+Paclitaxel | 330 | 259 | 188 | 104 | 70 | 43 | 28 | 15 | 11 | 7 | 3 | 1 | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo+Paclitaxel | 335 | 214 | 124 | 50 | 34 | 21 | 12 | 8 | 5 | 3 | 3 | 3 | | | | | | | | | | | | | |

REGARD

REGARD es un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más BSC frente a placebo más BSC, llevado a cabo en 355 pacientes con cáncer localmente recurrente e irreseccable o cáncer gástrico metastásico (incluyendo adenocarcinoma de GEJ) tras quimioterapia con platino o fluoropirimidina. La variable primaria fue OS y las variables secundarias incluyeron PFS. Se requería que los pacientes hubiesen presentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 4 meses tras la última dosis del tratamiento, en primera línea para la enfermedad metastásica, o durante o dentro de los 6 meses tras la última dosis de la terapia adyuvante y tuvieran ECOG PS 0-1. Para ser incluidos en el estudio, se requería que los pacientes presentaran niveles de bilirrubina total $\leq 1,5$ mg/dl y AST y ALT ≤ 3 veces ULN, o ≤ 5 veces ULN si existía metástasis hepática.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en un ratio 2:1 para recibir una perfusión intravenosa de CYRAMZA® 8 mg/kg (n= 238) o placebo (n= 117) cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó por pérdida de peso durante los 3 meses anteriores ($\geq 10\%$ frente a $<10\%$), región geográfica y localización del tumor primario (gástrico frente GEJ).

Las características basales demográficas y de la enfermedad estaban balanceadas. ECOG PS fue 1 para el 72% de los pacientes. No se reclutaron en el estudio REGARD pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh B o C. El 11% de los pacientes tratados con CYRAMZA® y el 6% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas. La supervivencia global mejoró de forma estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron CYRAMZA® en comparación con aquellos que recibieron placebo (HR 0,776; IC 95%: 0,603 a 0,998; p= 0,0473), correspondiendo a una reducción del riesgo de muerte del 22% y a un aumento de la mediana de la supervivencia de 5,2 meses para CYRAMZA® y 3,8 meses para placebo. La supervivencia libre de progresión mejoró de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® comparado con aquellos que recibieron placebo (HR 0,483; IC: 95%: 0,376 a 0,620; p < 0,0001), correspondiendo a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 52% y a un aumento en la mediana de PFS de 2,1 meses para CYRAMZA® y de 1,3 meses para placebo. En la Tabla 11 se muestran los resultados de eficacia.

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

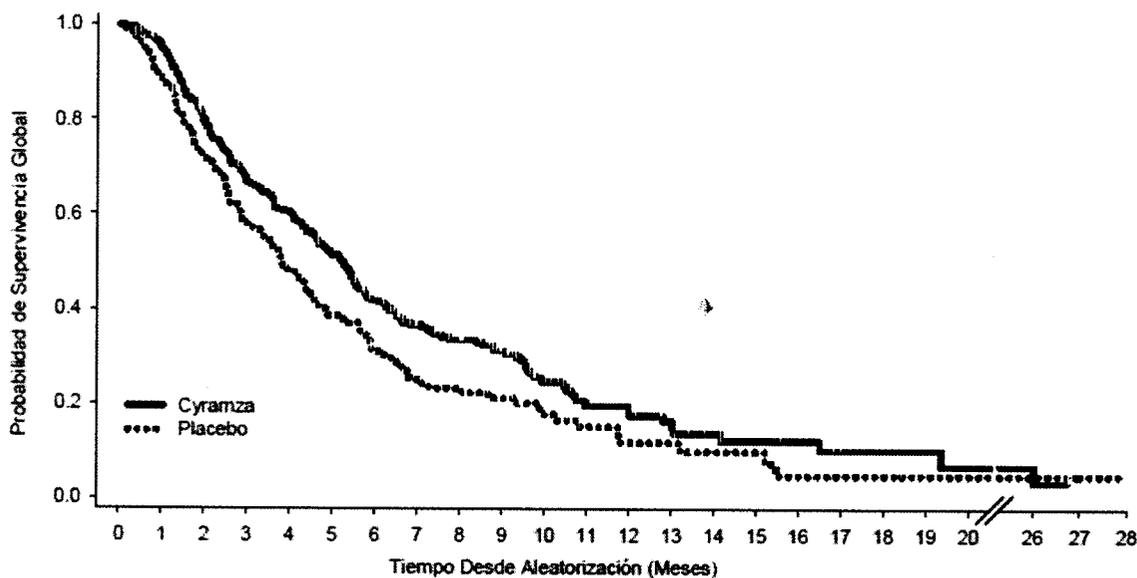
Marcela Mauriño
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Tabla 11: Resumen de los datos de eficacia – población ITT

| | CYRAMZA® N=238 | Placebo N=117 |
|--|----------------------|------------------|
| Supervivencia Global, meses | | |
| Mediana (IC 95%) | 5,2 (4,4, 5,7) | 3,8 (2,8, 4,7) |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,776 (0,603, 0,998) | |
| Valor de p estratificado (Log-rank) | 0,0473 | |
| Supervivencia Libre de Progresión, meses | | |
| Mediana (IC 95%) | 2,1 (1,5, 2,7) | 1,3 (1,3, 1,4) |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,483 (0,376, 0,620) | |
| Valor de p estratificado (Log-rank) | <0,0001 | |
| Rango de % PFS a las 12 semanas | 40,1 (33,6, 46,4) | 15,8 (9,7, 23,3) |

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de CYRAMZA® frente a placebo en REGARD



| | Número en Riesgo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 26 | 27 | 28 | |
|---------|------------------|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Cyramza | 238 | 154 | 92 | 49 | 17 | 7 | 3 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo | 117 | 66 | 34 | 20 | 7 | 4 | 2 | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

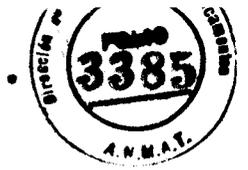
Partiendo de los limitados datos disponibles del estudio REGARD sobre pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo o adenocarcinoma de GEJ y sobre pacientes previamente tratados con trastuzumab (en RAINBOW), se considera poco probable que CYRAMZA® tenga un efecto perjudicial o que no tenga efecto en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo. Los análisis de subgrupos no estratificados realizados a posteriori de los pacientes del estudio RAINBOW previamente tratados con trastuzumab (n=39) sugirieron un beneficio en la supervivencia de pacientes (HR 0,679, IC 95% 0,327, 1,419) y demostraron un beneficio en la supervivencia libre de progresión (PFS) (HR 0,399, IC 95% 0,194, 0,822).

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CW

4 6 9 00



Cáncer colorrectal

RAISE

RAISE fue un ensayo global, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI, en pacientes con mCRC, que tuvieron progresión de la enfermedad durante o tras la primera línea de tratamiento con bevacizumab, oxaliplato y una fluoropirimidina. Los pacientes debían presentar ECOG PS 0 o 1 y progresión de la enfermedad en los 6 meses tras la última dosis del tratamiento de primera línea. Los pacientes debían presentar una función hepática, renal y una coagulación adecuadas. Se excluyeron a los pacientes con antecedentes hereditarios o adquiridos de sangrado no controlado o de trastornos tromboticos, antecedentes recientes de sangrado grave (Grado ≥ 3) o a aquellos que presentaban enfermedad tromboembólica arterial (ATE) en los 12 meses anteriores a la aleatorización. También se excluyeron a aquellos pacientes que presentaron: un ATE, hipertensión Grado 4, proteinuria Grado 3, acontecimiento hemorrágico grado 3-4 o perforación intestinal durante el tratamiento en primera línea con bevacizumab.

Un total de 1.072 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir CYRAMZA® (n=536) a 8 mg/kg o placebo (n=536), en combinación con FOLFIRI. Todos los medicamentos se administraron de forma intravenosa. El régimen con FOLFIRI fue: irinotecán 180 mg/m² administrado durante 90 minutos y ácido folínico 400 mg/m² administrado de forma simultánea durante 120 minutos, seguido de un bolo de 5-fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m² durante 2 a 4 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² administrados por perfusión continua durante 46 a 48 horas. Los ciclos de tratamiento en ambos brazos se repitieron cada 2 semanas. A los pacientes que interrumpieron uno o más componentes del tratamiento debido a una reacción adversa, se les permitió continuar el tratamiento con el resto de componente(s) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La variable primaria fue OS y la variable secundaria incluyó PFS, tasa de respuesta objetiva (ORR) y calidad de vida (QoL) usando el criterio de la Organización Europea para la Investigación del Tratamiento del Cáncer (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC, por sus siglas en inglés) QLQ-C30. La aleatorización se estratificó según región geográfica, mutación KRAS (presencia de mutación o no) y tiempo hasta progresión de la enfermedad (*time to disease progression*, TTP) tras comienzo de la primera línea de tratamiento (<6 meses frente a ≥ 6 meses).

Las características demográficas y basales de la población ITT fueron similares en ambos brazos del tratamiento. La mediana de edad fue 62 años y el 40 % de pacientes tenían ≥ 65 años; 57 % de los pacientes eran hombres; 76 % eran blancos y el 20 % asiáticos; 49 % tuvieron ECOG PS 0; 49 % de los pacientes presentaron mutación KRAS en el tumor y 24 % de los pacientes tuvieron TTP < 6 meses tras el comienzo del tratamiento en primera línea. Se administró tratamiento anticanceroso sistémico posinterrupción al 54% de los pacientes que recibieron CYRAMZA® más FOLFIRI y al 56 % de los pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI.

La supervivencia global mejoró de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más FOLFIRI comparada con aquellos que recibieron placebo más FOLFIRI (HR 0,844; IC 95%: 0,730 a 0,976; p=0,0219). Hubo un aumento en la mediana de supervivencia de 1,6 meses a favor del brazo de CYRAMZA® más FOLFIRI: 13,3 meses en el brazo de CYRAMZA® más FOLFIRI y 11,7 meses en el brazo de placebo más FOLFIRI. La supervivencia libre de progresión mejoró de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más FOLFIRI comparado con aquellos que recibieron placebo más FOLFIRI (HR 0,793; IC 95%: 0,697 a 0,903; p=0,0005). Hubo un aumento en la mediana de PFS de 1,2 meses a favor del brazo de CYRAMZA® más FOLFIRI: 5,7 meses en el brazo de CYRAMZA® más FOLFIRI y 4,5 meses en el brazo de placebo más FOLFIRI. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 12 y en las Figuras 4 y 5.

Se llevaron a cabo análisis preespecificados para OS y PFS según factores de estratificación. El HR de OS fue 0,82 (IC 95%: 0,67 a 1,0) en pacientes con tumor KRAS no mutado y 0,89 (IC 95%: 0,73 a 1,09) en pacientes con un tumor con la presencia de la mutación KRAS. Para pacientes con TTP ≥ 6 meses tras comenzar el tratamiento de primera línea, el HR de OS fue 0,86 (IC 95%: 0,73 a 1,01) y en pacientes con TTP < 6 meses tras comenzar la primera línea de tratamiento, el HR fue 0,86 (IC 95%: 0,64 a 1,13). Los análisis por subgrupos preespecificados tanto para PFS como OS según la edad (< 65 años y ≥ 65 años), sexo, raza, ECOG PS (0 o ≥ 1), número de órganos afectados, únicamente metástasis hepática, localización del tumor primario (colon o recto), niveles de antígenos carcinoembrionarios (<200 $\mu\text{g/l}$, ≥ 200 $\mu\text{g/l}$), mostraron un efecto favorable del tratamiento con CYRAMZA® más FOLFIRI sobre placebo más FOLFIRI. En 32 de los 33 análisis por subgrupos preespecificados para OS, el HR fue < 1,0. El único subgrupo con HR > 1 fue el de pacientes con progresión de la enfermedad desde el comienzo del tratamiento en primera línea con bevacizumab < 3 meses (HR 1,02 [IC 95%: 0,68 a 1,55]). Este único subgrupo

4691



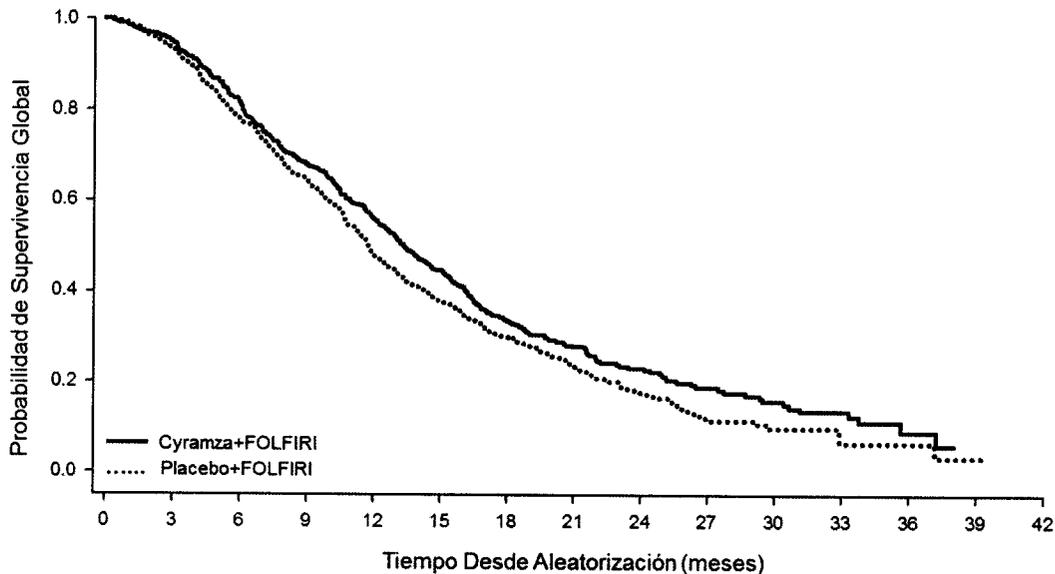
puede considerarse que presenta una enfermedad agresiva relativamente refractaria al tratamiento en primera línea. En ambos brazos de tratamiento, los pacientes que presentaron neutropenia, tuvieron una mediana de OS más larga que la de aquellos que no presentaron neutropenia. La mediana de OS fue mayor en los pacientes con neutropenia de cualquier grado en el brazo de ramucirumab (16,1 meses) que en el brazo de placebo (12,6 meses). La mediana de OS en pacientes que no presentaron neutropenia fue 10,7 meses en ambos brazos.

Tabla 12: Resumen de los datos de eficacia- población ITT

| | CYRAMZA® más FOLFIRI N=536 | Placebo más FOLFIRI N=536 |
|--|-------------------------------|------------------------------|
| Supervivencia Global, meses | | |
| Mediana (IC 95%) | 13,3 (12,4, 14,5) | 11,7 (10,8, 12,7) |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,84 (0,73, 0,98) | |
| Valor de p estratificado (Log-rank) | 0,022 | |
| Supervivencia libre de progresión, meses | | |
| Mediana (IC 95%) | 5,7 (5,5, 6,2) | 4,5 (4,2, 5,4) |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,79 (0,70, 0,90) | |
| Valor de p estratificado (Log-rank) | <0,001 | |

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de CYRAMZA® más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI en RAISE



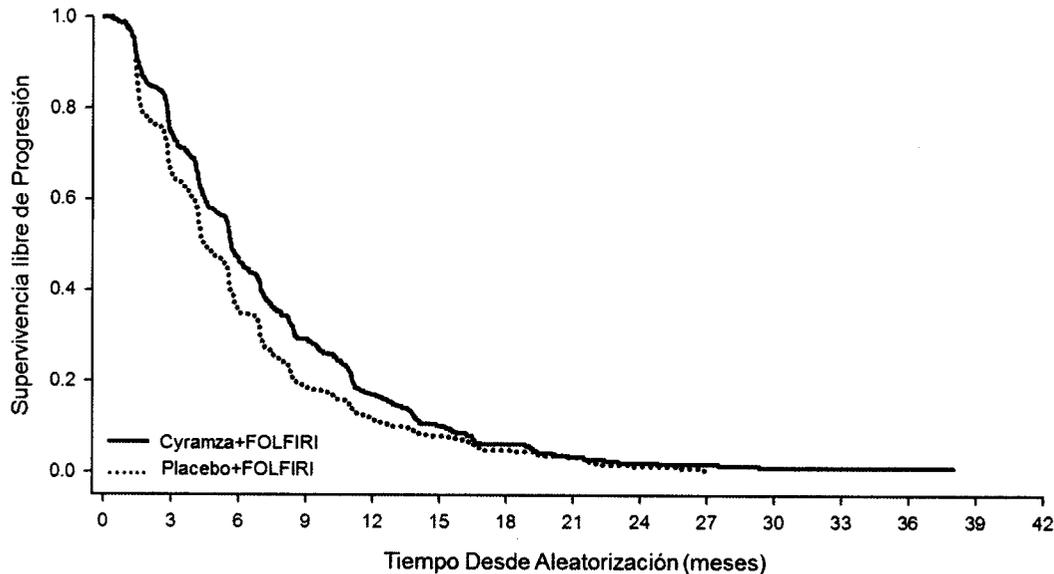
| Número en Riesgo | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Cyramza+FOLFIRI | 536 | 497 | 421 | 345 | 269 | 195 | 114 | 78 | 53 | 34 | 22 | 12 | 4 | 0 | 0 |
| Placebo+FOLFIRI | 536 | 486 | 400 | 329 | 228 | 166 | 108 | 66 | 44 | 22 | 10 | 2 | 2 | 1 | 0 |

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Marcela Mauriño
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

cn

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de CYRAMZA® más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI en RAISE



Número en Riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Cyramza+FOLFIRI | 536 | 381 | 234 | 142 | 77 | 38 | 20 | 11 | 6 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo+FOLFIRI | 536 | 345 | 182 | 92 | 52 | 31 | 17 | 10 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

El ORR fue similar en ambos brazos de tratamiento (13,4 % frente a 12,5 %, ramucirumab más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI, respectivamente). La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa más respuesta parcial más enfermedad estable) fue numéricamente más alta en pacientes en el brazo de ramucirumab más FOLFIRI comparado con el brazo de placebo más FOLFIRI (74,1% frente a 68,8%, respectivamente). Para la EORTC QLQ-C30, los pacientes en el brazo de tratamiento de ramucirumab más FOLFIRI notificaron un descenso transitorio en QoL en la mayoría de las escalas comparado con los pacientes en el brazo de tratamiento de placebo más FOLFIRI. Las diferencias entre los brazos se notificaron tras el primer mes de tratamiento.

CPNM

REVEL

REVEL, es un ensayo aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más docetaxel frente a placebo más docetaxel, llevado a cabo en 1.253 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico escamoso o no escamoso con progresión de la enfermedad durante o tras tratamiento basado en platino. La variable primaria fue OS. Los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 para recibir CYRAMZA® más docetaxel (n=628) o placebo más docetaxel (n=625). La aleatorización fue estratificada por región geográfica, sexo, mantenimiento previo y ECOG PS. CYRAMZA® a 10 mg/kg o placebo y docetaxel a 75 mg/m² fueron cada uno administrados por perfusión intravenosa el día 1 de un ciclo de 21 días. Los hospitales en Asia Oriental administraron una dosis reducida de docetaxel a 60 mg/m² cada 21 días. Se excluyeron pacientes con hemorragia pulmonar o gastrointestinal grave y reciente, sangrado posquirúrgico, evidencia de hemorragias del SNC, compromiso tumoral de las vías respiratorias principales o vasos sanguíneos, cavitación intratumoral y antecedentes de sangrados significativos o trastornos tromboticos incontrolados. También se excluyeron pacientes que habían recibido cualquier tipo de terapia anticoagulante y/o terapia crónica con fármacos antiinflamatorios no esteroideos u otros agentes antiplaquetarios o aquellos con metástasis del SNC/cerebral clínicamente inestable no tratada. Se permitió el uso de Aspirina a dosis de hasta 325 mg/día. Se incluyeron un número limitado de no caucásicos, especialmente pacientes negros (2,6%). Por lo tanto, existe experiencia limitada con la combinación de ramucirumab y docetaxel en esos pacientes con CPNM avanzado así como en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y obesidad.

Las características demográficas basales de los pacientes y de la enfermedad estuvieron generalmente equilibradas entre los brazos: la mediana de edad fue 62 años; 67 % de los pacientes fueron hombres; 82 % fueron caucásicos, 13 % asiáticos; el ECOG PS fue 0 para el 32 % de los pacientes, 1 para el 67 % de los pacientes; el 73 % de los pacientes tuvieron histología no escamosa y el 26 % tuvieron histología escamosa. La terapia previa más frecuente fue pemetrexed (38%), gemcitabina (25%), taxano (24%) y bevacizumab (14%); 22 % de los pacientes recibieron terapia de mantenimiento previa. La mediana de la duración de la terapia de docetaxel fue 14,1 semanas para el brazo de ramucirumab más docetaxel (con una mediana de 4,0 perfusiones recibidas) y 12,0 semanas para el brazo de placebo más docetaxel (con una mediana de perfusiones recibidas de 4,0).

La OS aumentó de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más docetaxel comparado con aquellos que recibieron placebo más docetaxel (HR 0,857; IC 95%: 0,751 a 0,979; p=0,024). Hubo un aumento en la mediana de supervivencia de 1,4 meses a favor del brazo de CYRAMZA® más docetaxel: 10,5 meses en el brazo de CYRAMZA® más docetaxel y 9,1 meses en el brazo de placebo más docetaxel. PFS aumentó de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más docetaxel comparado con aquellos que recibieron placebo más docetaxel (HR 0,762; IC 95%: 0,677 a 0,859; p<0,001). Hubo un aumento en la mediana de PFS de 1,5 meses a favor del brazo de CYRAMZA® más docetaxel: 4,5 meses en el brazo de CYRAMZA® más docetaxel y 3 meses en el brazo de placebo más docetaxel. ORR mejoró de forma significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más docetaxel comparada con aquellos que recibieron placebo más docetaxel (22,9% vs. 13,6%, p<0,001). El análisis primario de QoL mostró un tiempo hasta el deterioro similar entre los brazos de tratamiento según todas las puntuaciones de las Escalas de Síntomas de Cáncer de Pulmón (*Lung Cancer Symptom Scale*, LCSS).

Se observó una mejora invariable (ramucirumab más docetaxel vs. placebo más docetaxel) en subgrupos importantes para PFS y OS. Los resultados de los subgrupos para OS mostraron: histología no escamosa (HR 0,83; IC 95%: 0,71 a 0,97; mediana de OS [mOS]: 11,1 vs. 9,7 meses) e histología escamosa (HR 0,88; IC 95%: 0,69 a 1,13; mOS: 9,5 vs. 8,2 meses); pacientes con mantenimiento previo (HR 0,69; IC 95%: 0,51 a 0,93; mOS: 14,4 vs. 10,4 meses); tiempo desde el comienzo de la terapia previa <9 meses (HR 0,75; IC 95%: 0,64 a 0,88; mOS: 9,3 vs. 7,0 meses); pacientes < 65 años (HR 0,74, IC 95%: 0,62, 0,87; mOS: 11,3 vs. 8,9 meses). Se ha observado una tendencia a menor eficacia conforme aumenta la edad del paciente que recibe ramucirumab más docetaxel para el tratamiento de CPNM avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

No se observaron diferencias de eficacia entre los brazos de tratamiento en los subgrupos de pacientes ≥65 años (OS HR 1,10, IC 95%: 0,89, 1,36; mediana de OS [mOS]: 9,2 vs. 9,3 meses), pacientes tratados previamente con taxanos (HR 0,81; IC 95%: 0,62 a 1,07; mOS 10,8 vs. 10,4 meses) y aquellos con tiempo desde comienzo de la terapia previa ≥9 meses (HR 0,95; IC 95%: 0,75 a 1,2; mOS: 13,7 vs. 13,3 meses). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 13.

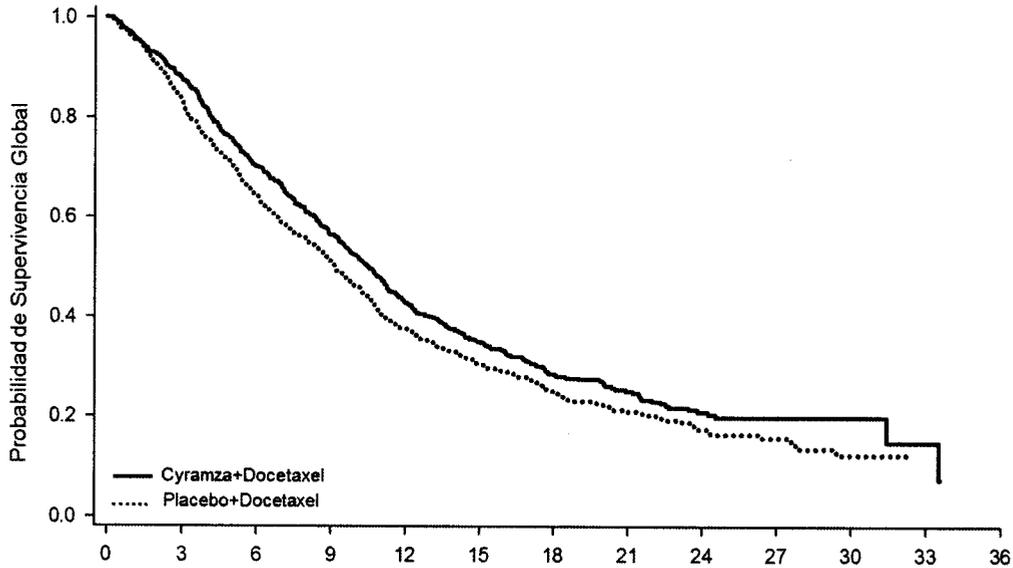
Tabla 13: Resumen de los datos de eficacia- población ITT

| | CYRAMZA® más docetaxel N=628 | Placebo más docetaxel N=625 |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Supervivencia Global, meses | | |
| Mediana – meses (IC 95%) | 10,5 (9,5, 11,2) | 9,1 (8,4, 10,0) |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,857 (0,751, 0,979) | |
| Valor de p estratificado (Log-rank) | 0,024 | |
| Supervivencia Libre de Progresión, meses | | |
| Mediana (IC 95%) | 4,5 (4,2, 5,4) | 3,0 (2,8, 3,9) |
| Hazard Ratio (IC 95%) | 0,762 (0,677, 0,859) | |
| Valor de p estratificado (Log-rank) | <0,001 | |
| Ratio de respuesta objetiva (CR + PR) | | |
| Ratio – porcentaje (IC 95%) | 22,9 (19,7, 26,4) | 13,6 (11,0, 16,5) |
| Valor de p estratificado (CMH) | <0,001 | |



Abreviaturas: IC= intervalo de confianza, CR= respuesta completa, PR= respuesta parcial, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de CYRAMZA® más docetaxel frente a placebo más docetaxel en REVEL



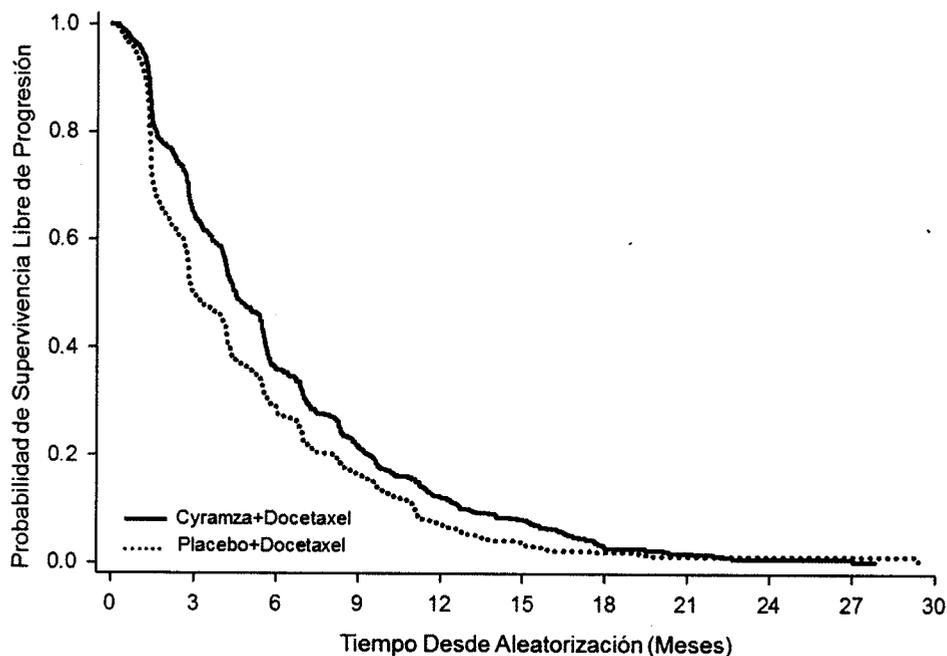
| | Tiempo Desde Aleatorización (Meses) | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Número en Riesgo | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
| Cyramza+Docetaxel | 628 | 527 | 415 | 329 | 231 | 156 | 103 | 70 | 45 | 23 | 11 | 2 | 0 |
| Placebo+Docetaxel | 625 | 501 | 386 | 306 | 197 | 129 | 86 | 56 | 36 | 23 | 9 | 0 | 0 |

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Handwritten signature

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de CYRAMZA® más docetaxel frente a placebo más docetaxel en REVEL



| Número en Riesgo | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Cyramza+Docetaxel | 628 | 383 | 204 | 120 | 59 | 38 | 11 | 7 | 3 | 3 | 0 |
| Placebo+Docetaxel | 625 | 301 | 172 | 95 | 37 | 17 | 9 | 4 | 3 | 2 | 0 |

Pacientes con estado funcional (PS) ≥ 2 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Los pacientes con un ECOG PS ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos pivotaes en todas las indicaciones, por lo que se desconoce la seguridad y eficacia de CYRAMZA® en este grupo de pacientes.

Inmunogenicidad

Los pacientes en dos estudios fase 3, RAINBOW y REGARD fueron examinados en numerosos momentos para comprobar los anticuerpos antifármaco (*anti-drug antibodies*, ADAs). Se evaluaron muestras de 956 pacientes: 527 pacientes tratados con ramucirumab y 429 pacientes del grupo control. Once (2,2%) de los pacientes tratados con ramucirumab y dos (0,5%) de los pacientes control desarrollaron ADAs. Ninguno de los pacientes con ADAs presentó un IRR. Ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizadores de ramucirumab. No hay datos suficientes para evaluar los efectos de ADAs sobre la eficacia o seguridad de ramucirumab.

Propiedades Farmacocinéticas

Tras la pauta posológica de 8 mg/kg cada 2 semanas, la media geométrica de la concentración mínima de ramucirumab (C_{min}) fue 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 6,3-228 $\mu\text{g/ml}$) y 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (rango 13,8-234 $\mu\text{g/ml}$) en suero en pacientes con cáncer gástrico avanzado, antes de la administración de la cuarta y séptima dosis respectivamente de ramucirumab como agente único.

Tras la pauta posológica de 8 mg/kg cada 2 semanas de ramucirumab en combinación con FOLFIRI, las medias geométricas de la C_{min} en el suero de pacientes con mCRC de ramucirumab fueron 46,3 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 7,7-119 $\mu\text{g/ml}$) y 65,1 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 14,5-205 $\mu\text{g/ml}$) antes de la administración de la tercera y quinta dosis respectivamente.

Tras la pauta posológica de 10 mg/kg cada 3 semanas de ramucirumab, las medias geométricas de la C_{min} de ramucirumab en el suero de pacientes con CPNM fueron 28,3 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 2,5-108 $\mu\text{g/ml}$) y 38,4 $\mu\text{g/ml}$ (rango

de 3,1-128 µg/ml) antes de la administración de la tercera y quinta dosis, respectivamente de ramucirumab administrado en combinación con docetaxel.

Absorción

CYRAMZA® se administra por perfusión intravenosa. No se han llevado a cabo estudios con otras vías de administración.

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario fue de 5,4 l (15%) (% coeficiente de variación [CV%]) basado en la aproximación por un modelo farmacocinético poblacional (*population pharmacokinetic approach*, PopPK).

Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo de ramucirumab. El aclaramiento de los anticuerpos es principalmente por catabolismo.

Eliminación

El aclaramiento medio (CV%) de ramucirumab fue 0,015 l/hora (30%) y el valor medio de vida media fue 14 días (20%), según PopPK.

Dependencia de tiempo y dosis

No hubo una desviación clara de la proporcionalidad de dosis en la farmacocinética de ramucirumab desde 6 mg/kg a 20 mg/kg. Se observó un ratio acumulado de 1,5 para ramucirumab cuando se administró una dosis cada 2 semanas. Según simulaciones usando el modelo PopPK, el estado estacionario debería alcanzarse en la sexta dosis.

Pacientes de edad avanzada

No hubo diferencias en la exposición a ramucirumab en pacientes ≥ 65 años comparado con pacientes < 65 años, según el modelo PopPK.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de ramucirumab. Según modelos PopPK, la exposición a ramucirumab fue parecida en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatina (*creatinine clearance*, CrCl) ≥ 60 a < 90 ml/min), moderada (CrCl ≥ 30 a < 60 ml/min) o grave (CrCl 15 a 29 ml/min) comparado con pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de ramucirumab. Según modelos PopPK, la exposición a ramucirumab en pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles de bilirrubina total $> 1,0$ - $1,5$ veces el valor de ULN y cualquier valor de AST o bilirrubina total $\leq 1,0$ veces el valor de ULN y AST $> ULN$) o con insuficiencia hepática moderada (niveles de bilirrubina total $> 1,5$ - $3,0$ veces el valor ULN y cualquier nivel de AST) fue similar a la de pacientes con función hepática normal (niveles de bilirrubina total y AST \leq a ULN). Ramucirumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (niveles de bilirrubina total $> 3,0$ veces ULN y cualquier valor de AST).

Otras poblaciones especiales

Según modelos PopPK, se encontró que las siguientes covariables no presentaron impacto sobre el comportamiento farmacocinético de ramucirumab: edad, sexo, raza, peso corporal y niveles de albúmina.

Relación exposición-respuesta

Eficacia

Los análisis de la exposición-respuesta a través de los estudios pivotaes, mostraron que la eficacia estaba relacionada con la exposición a ramucirumab. La eficacia, medida por incrementos en OS y PFS, se asoció con el aumento del rango de exposición a ramucirumab al administrarse a una dosis de 8 mg/kg cada 2 semanas y de 10 mg/kg de ramucirumab cada 3 semanas.

4 6 9 (1)



Seguridad

En el estudio RAINBOW, la incidencia de hipertensión, neutropenia y leucopenia de Grado ≥ 3 , aumentó con una mayor exposición a ramucirumab.

En el estudio RAISE, la incidencia de neutropenia Grado ≥ 3 aumentó con una mayor exposición a ramucirumab.

En el estudio REVEL, la incidencia de neutropenia febril e hipertensión Grado ≥ 3 aumentó con una mayor exposición a ramucirumab.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o genotoxicidad de ramucirumab.

Los órganos identificados como blanco en estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus fueron riñón (glomerulonefritis), hueso (engrosamiento y osificación endocondral anormal de la placa de crecimiento epifisaria) y órganos reproductivos femeninos (descenso del peso de ovarios y útero). Se observó un grado mínimo de inflamación y/o infiltración de células mononucleares en varios órganos.

No se llevaron a cabo estudios de toxicidad reproductiva con ramucirumab, sin embargo existen modelos animales que asocian la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 de VEGF a aspectos críticos de la reproducción en mujeres, el desarrollo embriofetal y el desarrollo postnatal. Basándose en el mecanismo de acción de ramucirumab, es probable que en animales, ramucirumab pueda inhibir la angiogénesis y derivar en efectos adversos sobre la fertilidad (ovulación), desarrollo de la placenta, desarrollo del feto y desarrollo postnatal.

Un dosis única de ramucirumab no perjudicó la curación de heridas en monos usando un modelo incisional de espesor completo.

CONSERVACIÓN

Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C en el envase original protegido de la luz. **NO CONGELAR NI AGITAR** el vial.

Para el producto diluido en solución de cloruro de sodio al 0,9%, se ha demostrado estabilidad química y física durante un período de hasta 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o durante 4 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C. **NO CONGELAR NI AGITAR** el producto diluido.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el rotulado.

PRESENTACIONES

CYRAMZA® se presenta en forma de solución estéril sin conservantes en viales unidosis.

- 100 mg/10 mL (10 mg/mL), en estuche individual.

- 500 mg/50 mL (10 mg/mL), en estuche individual.

Fabricado por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, Indiana 46285 - EE.UU.

Lilly® y CYRAMZA® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CV

46911



Folleto de información al paciente

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
100 mg/10 mL
10 mg/mL
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
500 mg/50 mL
10 mg/mL
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. Composición

Cada mL de CYRAMZA® contiene:

- Ramucirumab..... 10 mg
- Glicina..... 9,98 mg
- L-Histidina..... 0,65 mg
- Monoclorhidrato de L-Histidina..... 1,22 mg
- Polisorbato 80..... 0,10 mg
- Cloruro de sodio..... 4,38 mg
- Agua para inyección..... c.s.p. 1 mL

2. Qué es CYRAMZA® y para qué se utiliza

CYRAMZA® es un medicamento para el cáncer que contiene ramucirumab como principio activo, el cual es un anticuerpo monoclonal. Es una proteína especializada que puede reconocer y unirse a otra proteína que se encuentra en los vasos sanguíneos llamada "Receptor de VEGF tipo 2". Este receptor es necesario en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Para crecer, el cáncer necesita desarrollar nuevos vasos sanguíneos. Al unirse y bloquear al "Receptor de VEGF tipo 2", el medicamento interrumpe el aporte sanguíneo a las células cancerígenas.

CYRAMZA® también se utiliza en combinación con paclitaxel, otro medicamento anticanceroso, para el tratamiento del cáncer de estómago avanzado (o cáncer de la unión entre el esófago y el estómago) en adultos cuya enfermedad ha empeorado tras el tratamiento con medicamentos para tratar el cáncer.

CYRAMZA® se utiliza para el tratamiento del cáncer de estómago avanzado (o cáncer de la unión entre el esófago y el estómago) en adultos cuya enfermedad ha empeorado después de tratamiento con medicamentos para tratar el cáncer y para quienes el tratamiento de CYRAMZA® en combinación con paclitaxel no sea adecuado.

CYRAMZA® se utiliza para el tratamiento de cáncer de colon o recto (partes del intestino grueso) en adultos. Se administra con otro medicamento llamado "FOLFIRI", que incluye "5-fluorouracilo", "ácido folínico" e "irinotecán".

469



CYRAMZA[®] se administra en combinación con docetaxel, otro medicamento anticanceroso, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón en estado avanzado cuya enfermedad ha empeorado tras el tratamiento con medicamentos para tratar el cáncer.

3. Qué necesita saber antes de empezar a usar CYRAMZA[®]

No use CYRAMZA[®]:

- si es alérgico a ramucirumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección *Composición*).
- si los rayos-X muestran signos de que el cáncer de pulmón tiene una cavidad o agujero o si el cáncer de pulmón se encuentra pegado a vasos sanguíneos mayores.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico **antes** de empezar a usar CYRAMZA[®] si:

- tiene una enfermedad que aumenta el riesgo de hemorragia. También consulte a su médico si está tomando otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia o que afectan a la capacidad de coagulación de la sangre. En estos casos, su médico llevará a cabo análisis de sangre de forma regular para controlar el riesgo de hemorragia.
- tiene cáncer de pulmón y ha tenido un sangrado en el pulmón recientemente (tos con sangre roja brillante) o está tomando de forma continua medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o medicamentos que afectan a la capacidad de coagulación de la sangre.
- tiene la tensión sanguínea alta. CYRAMZA[®] puede aumentar la aparición de tensión sanguínea alta. Su médico se asegurará de que si ya presenta una tensión sanguínea alta esta tiene que estar bajo control antes de empezar el tratamiento con CYRAMZA[®]. Durante el tratamiento con CYRAMZA[®], su médico controlará su tensión sanguínea y ajustará la medicación antihipertensiva si fuese necesario. Se puede interrumpir temporalmente el tratamiento con CYRAMZA[®] hasta que la tensión sanguínea alta esté controlada con medicamentos o se puede interrumpir de forma permanente si no se puede controlar adecuadamente.
- va a ser operado, si usted ha sido operado recientemente o si tras la operación su herida no se está curando bien. CYRAMZA[®] puede aumentar el riesgo de problemas con la curación de heridas. No debe recibir CYRAMZA[®] durante al menos 4 semanas antes de que se lleve a cabo la operación programada y su médico decidirá cuando reanudar el tratamiento. Si durante el tratamiento tiene una herida que cura mal, la dosis de CYRAMZA[®] se interrumpirá hasta que la herida esté completamente curada.
- tiene una enfermedad del hígado grave ("cirrosis") y enfermedades asociadas tales como acumulación excesiva de fluidos en su abdomen ("ascitis"). Su médico le comentará si los beneficios potenciales del tratamiento justifican el aumento de posibles riesgos para usted.
- tiene problemas de riñón graves. Los datos disponibles sobre el uso de CYRAMZA[®] en pacientes con trastorno grave de la función renal son limitados.

Consulte con su médico **inmediatamente** si alguna de las siguientes afirmaciones le afectan (o no está seguro) **durante el tratamiento con CYRAMZA[®] o en cualquier otro momento después:**

- **Bloqueo de las arterias por un trombo** ("enfermedad tromboembólica arterial"): CYRAMZA[®] puede provocar un trombo en sus arterias. Los trombos en las arterias pueden causar enfermedades graves, incluyendo infarto cardiaco o embolia cerebral. Los síntomas del infarto cardiaco pueden incluir dolor u opresión en el pecho. Los síntomas de una embolia cerebral pueden incluir entumecimiento repentino o debilidad del brazo, piernas o cara, confusión, dificultad para hablar o entender a los demás, dificultad repentina al caminar o pérdida de equilibrio o descoordinación o mareo repentino. Si desarrolla un trombo en sus arterias, el tratamiento con CYRAMZA[®] se interrumpirá de forma permanente.
- **Peforación en la pared del intestino** ("perforación gastrointestinal"): CYRAMZA[®] puede aumentar el riesgo de

que se desarrollen perforaciones en la pared de su intestino. Los síntomas incluyen dolor abdominal grave, vómitos, fiebre o escalofríos. Si se desarrolla una perforación en la pared del intestino, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Hemorragia grave:** CYRAMZA® puede aumentar el riesgo de sangrado grave. Los síntomas pueden incluir: cansancio extremo, debilidad, mareo o cambios en el color de sus heces. Si sufre hemorragia grave, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Reacciones relacionadas con la perfusión:** pueden ocurrir reacciones relacionadas con la perfusión durante el tratamiento, debido a que CYRAMZA® se administra mediante perfusión intravenosa por goteo (ver sección 4). Su médico controlará la aparición de efectos adversos durante la perfusión. Los síntomas pueden incluir: aumento de la tensión muscular, dolor de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, dificultad para respirar, silbidos al respirar y sensación de hormigueo o entumecimiento en las manos o los pies. En casos graves, los síntomas pueden incluir dificultad respiratoria producida por un estrechamiento de las vías respiratorias, pulso acelerado y sensación de desmayo. Si sufre una reacción grave relacionada con la perfusión, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Conductos anómalos en el interior del cuerpo ("fístula"):** CYRAMZA® puede aumentar el riesgo de aparición de conductos anómalos en el interior del cuerpo entre órganos internos y la piel u otros tejidos. Si desarrolla una fístula, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Prueba de orina anormal ("proteínuria"):** CYRAMZA® puede aumentar el riesgo de desarrollar o empeorar los niveles anormales de proteína en orina. El tratamiento con CYRAMZA® puede necesitar ser interrumpido temporalmente hasta que los niveles de proteína en orina disminuyan y entonces ser reanudado a dosis más bajas, o interrumpirse de forma permanente si los niveles de proteínas en orina no se reducen lo suficiente.

- **Inflamación de la boca ("estomatitis"):** CYRAMZA®, cuando se administra en combinación con quimioterapia puede aumentar el riesgo de desarrollar inflamación de la boca. Los síntomas pueden incluir sensación de quemazón en la boca, úlceras, ampollas o inflamación. Su médico puede recetarle un tratamiento para ayudarle con los síntomas.

- **Fiebre o infección:** Durante el tratamiento puede tener una temperatura de 38 °C o más (dado que puede tener una cantidad menor de lo normal de células blancas de la sangre lo cual es muy común). Los síntomas pueden incluir sudoración u otros signos de infección, tales como dolor de cabeza, dolor en las extremidades o disminución del apetito. La infección (sepsis) podría ser grave y llevar a la muerte.

Paciente de edad avanzada con cáncer de pulmón: Su médico considerará cuidadosamente el tratamiento más apropiado para usted.

Niños y adolescentes

CYRAMZA® no se debe administrar a pacientes menores de 18 años debido a que no hay información sobre cómo funciona en este grupo de edad.

Uso de CYRAMZA® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y a base de plantas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Debe evitar quedarse embarazada mientras recibe este medicamento y durante al menos 3 meses tras recibir la última dosis de CYRAMZA®.

Consulte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

Como CYRAMZA® impide el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, puede disminuir la probabilidad de quedarse embarazada o mantener un embarazo. Puede también dañar al feto. No debe usar este medicamento durante el

4 6 9 (1)



embarazo. Si llega a quedarse embarazada durante el tratamiento con CYRAMZA[®], su médico comentará con usted si los beneficios del tratamiento son mayores que cualquier posible riesgo para usted o su bebé.

No se conoce si el medicamento pasa a la leche materna y podría afectar al lactante. Por lo tanto, no debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con CYRAMZA[®] y durante al menos 3 meses tras recibir la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si CYRAMZA[®] puede afectar a su habilidad para conducir o utilizar máquinas. Si usted presenta cualquier síntoma que afecte a su habilidad para concentrarse y reaccionar, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

CYRAMZA[®] contiene sodio

Este medicamento contiene cloruro de sodio.

Cada vial de 10 ml contiene aproximadamente 17 mg de sodio (menos de 1 mmol).

Cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 85 mg de sodio (3,7 mmol). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

4. Cómo usar CYRAMZA[®]

Este tratamiento contra el cáncer le será administrado por su médico.

Dosis y frecuencia de administración

La cantidad adecuada de CYRAMZA[®] necesaria para tratar su enfermedad será calculada por su médico o farmacéutico hospitalario dependiendo de su peso corporal.

La dosis recomendada de CYRAMZA[®] para el tratamiento del cáncer gástrico y para el tratamiento de cáncer avanzado de colon o recto es 8 mg por kilo de peso una vez cada 2 semanas.

La dosis recomendada de CYRAMZA[®] para el tratamiento de cáncer de pulmón es de 10 mg por kilo de peso una vez cada 3 semanas.

El número de perfusiones que recibirá dependerá de cómo esté respondiendo al tratamiento. Su médico lo comentará con usted.

Vía y forma de administración

CYRAMZA[®] es un concentrado para solución para perfusión (también llamado "concentración estéril"). Un farmacéutico hospitalario, enfermero o médico diluirán el contenido del vial en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) antes de usarlo. Este medicamento se administra mediante perfusión por goteo durante aproximadamente 60 minutos.

Medicación previa

Puede recibir otro medicamento para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión antes de recibir CYRAMZA[®]. Si presenta una reacción relacionada con la perfusión durante el tratamiento con CYRAMZA[®], debe recibir medicación previa en todas las perfusiones posteriores.

Ajuste de dosis

Durante cada perfusión, su médico comprobará si presenta efectos adversos.

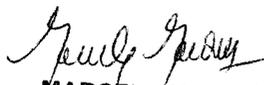
Si presenta una reacción relacionada con la perfusión durante el tratamiento, la duración final de la perfusión aumentará para el resto de esa perfusión y para las siguientes.

La cantidad de proteínas en la orina será comprobada regularmente durante el tratamiento. CYRAMZA[®] se puede interrumpir de forma temporal según la medida del nivel de proteínas. Una vez que los niveles de proteína en orina han disminuido hasta ciertos niveles, el tratamiento se puede reanudar a una dosis menor.

CDS10FEB15_SPC28Jan16
v 6.0 (3Feb17)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

30/33

El tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma temporal si:

- presenta tensión sanguínea alta, hasta que se controle con antihipertensivos.
- presenta problemas para la curación de heridas, hasta que la herida se cure o antes de una cirugía programada.
- tiene una cirugía programada, 4 semanas antes de la misma.

El tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente si:

- presenta un trombo en sus arterias
- presenta una perforación en la pared del intestino
- experimenta hemorragia grave
- experimenta reacciones relacionadas con la perfusión
- presenta tensión sanguínea alta que no se puede controlar con medicamentos
- está pasando a su orina más cantidad de proteínas de lo normal o presenta una enfermedad grave en los riñones (síndrome nefrótico)
- presenta un conducto anómalo en el interior de su cuerpo entre órganos internos y la piel u otros tejidos (fistula).

Cuando reciba CYRAMZA® en combinación con paclitaxel o docetaxel

Paclitaxel y también docetaxel se administran por goteo en vena (perfusión intravenosa) durante un periodo de aproximadamente 60 minutos. Si recibe CYRAMZA® en combinación con paclitaxel o docetaxel el mismo día, CYRAMZA® se le administrará primero.

La cantidad de paclitaxel o docetaxel necesaria depende de su superficie corporal. Su médico o farmacéutico hospitalario calculará su superficie corporal midiendo su talla y peso y calculará la dosis adecuada para usted. La dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg por metro cuadrado (m²) de su superficie corporal una vez a la semana durante 3 semanas seguido de 1 semana sin tratamiento.

La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg por metro cuadrado (m²) de su superficie corporal una vez cada 3 semanas. Si es de Asia Oriental, puede recibir una dosis de inicio de docetaxel reducida de 60 mg por m² de su superficie corporal una vez cada 3 semanas.

Antes de comenzar con cualquier perfusión con paclitaxel, se le realizará un análisis para comprobar que el recuento de sus células sanguíneas es suficientemente alto y que su hígado funciona correctamente.

Lea el prospecto de paclitaxel o docetaxel para más información.

Cuando reciba CYRAMZA® en combinación con FOLFIRI

La quimioterapia con FOLFIRI se administra por perfusión intravenosa una vez finalizada la perfusión de CYRAMZA®. Por favor, lea el prospecto del resto de los medicamentos que son parte de su tratamiento para comprobar si son apropiados para usted. Si no está seguro, consulte a su médico si hay alguna razón por la que usted no puede utilizar estos medicamentos.

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte con su médico **inmediatamente** si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos graves que han sido observados durante el tratamiento con CYRAMZA® (ver también **Qué necesita saber antes de empezar a usar CYRAMZA®**):

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- **perforaciones en la pared del intestino:** Perforación que se desarrolla en el estómago o intestino. Los síntomas incluyen dolor abdominal grave, vómitos, fiebre o escalofríos.
- **hemorragia grave en el intestino:** los síntomas pueden incluir cansancio extremo, debilidad, mareo o cambios en el color de sus heces.
- **trombos en arterias:** los trombos en las arterias pueden causar un infarto cardiaco o embolia cerebral. Los síntomas de un infarto cardiaco pueden incluir dolor u opresión en el pecho. Los síntomas de una embolia cerebral pueden incluir entumecimiento repentino o debilidad del brazo, piernas o cara, confusión, dificultad para hablar o

4 6 9 11



entender a los demás, dificultad repentina al caminar o pérdida de equilibrio o descoordinación o mareo repentino.

Consulte a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- recuento bajo de células blancas en la sangre (puede aumentar el riesgo de infección)
- cansancio o debilidad
- hemorragia nasal
- diarrea
- inflamación de la boca
- dolor abdominal
- recuento bajo de plaquetas (células sanguíneas que ayudan a que la sangre coagule)
- tensión sanguínea alta
- hinchazón de manos, pies y piernas debido a retención de líquidos
- proteínas en la orina (prueba de orina anómala)
- inflamación de las membranas mucosas tales como tractos digestivos y respiratorios
- fiebre acompañada de recuento bajo de células blancas sanguíneas
- eritema, inflamación, entumecimiento/hormigueo o dolor y/o descamación de la piel de las manos y/o los pies (llamado síndrome mano-pie)
- niveles bajos en sangre de una proteína llamada albúmina

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia) que puede causar debilidad muscular, espasmos o ritmo cardíaco anormal
- niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia) que puede causar cansancio y confusión o espasmos musculares
- sarpullido
- infecciones graves (sepsis)
- obstrucción intestinal; los síntomas pueden incluir estreñimiento y dolor abdominal

CYRAMZA® se ha asociado con reacciones relacionadas con el lugar de la perfusión.

CYRAMZA® puede producir cambios en las pruebas de laboratorio. Estos cambios pueden ser, de entre los efectos adversos mencionados anteriormente: recuento bajo de células blancas en sangre, recuento bajo de plaquetas en sangre, niveles bajos de albúmina, potasio o sodio en sangre, presencia de proteínas en la orina.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este folleto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

En Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

6. Conservación de CYRAMZA®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el rotulado.

Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C en el envase original protegido de la luz. **NO CONGELAR NI AGITAR** el vial.

CDS10FEB15_SPC28Jan16
v 6.0 (3Feb17)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

32/33

46911



Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

7. Aspecto del producto y contenido del envase

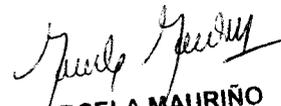
El concentrado para solución para perfusión (o concentrado estéril) es una solución de aspecto transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo que se presenta en un vial de vidrio con un tapón de goma.

CYRAMZA® está disponible en envases de:

- 1 vial de 10 ml
- 1 vial de 50 ml

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

